

Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques

*Travail du service des contagieux (Professeur R. SOHIER) et du laboratoire
d'anatomie pathologique (Docteur F. BENAZET) de l'Hôpital Militaire Des Genettes*

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MIGEON Antoine

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 25 Mars 1928, à Neuilly-le-Réal (Allier)



LYON

Imprimerie Maurice FABRE
14, Chemin de la Favorite

1954

Sur le rôle
des virus des hépatites
dans l'étiologie
de certains processus
cirrhotiques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques

*Travail du service des contagieux (Professeur R. SOHIER) et du laboratoire
d'anatomie pathologique (Docteur F. BÉNAZET) de l'Hôpital Militaire Des Genettes*

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

MIGEON Antoine

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 25 Mars 1928, à Neuilly-le-Réal (Allier)



LYON

Imprimerie Maurice FABRE

14, Chemin de la Favorite

1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. J. LEPINE.
Doyen	M. HERMANN.
Assesseur.	M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BÉRARD, GUIART, PIERY CADE,
 PATEL, FAVRE, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT.
Clinique médicale B	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A	SANTY.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MAYOUX.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphie	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GUILLEMINET.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.
Clinique stomatologique.	DUCLOS.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	BERNHEIM.
Pharmacie et Pharmacologie.	X.
Physiologie.	HERMANN.
Anatomie pathologique	MARTIN J.-F.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	PONTHUS.
	(détaché à Beyrouth)
Médecine du travail	BOURRET.
Parasitologie et Pathologie exotique	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY.
Histologie.	NOEL.
Pharmacie galénique et matières médicales	X.
Médecine légale et Déontologie	REVOL.
Thérapeutique.	LEVRAI.
Hygiène.	SOHIER.
Biologie médicale et pharmaco-dynamie	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Clinique analytique et pharmaceutique	BADINAND.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	M. BANSILLON.
Pharmacie et Pharmacologie	DREYON.
Physique biologique	BIRGER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES — AGREGES

Parasitologie	COUDERT.	Physiologie	CHATONNET
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CIER.
Histologie	X.	Biochimie médicale	R. CREYSSSEL.
Bactériologie	A. BERTOYE		

AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BRUN.	Orthopédie	MARION Joseph
Pathologie médicale	M. GIRARD.	Obstétrique	BROCHIER.
Pathologie médicale	P. GIRARD.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale	JEUNE.	Obstétrite	MATHIEU J.
Pathologie médicale	VACHON	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pathologie médicale	GALY	Anatomie	LATARJET.
Pathologie médicale	GONIN	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale	BERARD.	Ophtalmologie	PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES.	Neuro-chirurgie	LECURIE.
Pathologie chirurgicale	LABRY.	Oto-rhino-laryngologie	X.
Pathologie chirurgicale	TRILLAT.	Dermato-syphiligraphie	THIERS.
Pathologie chirurgicale	DARGENT.	Médecine légale et Méde-	
Pathologie chirurgicale	MANSUY.	cine du Travail	ROCHE.
Pathologie chirurgicale	GUILLET.		

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGREGÉ

Hygiène	BENAZET		
Histologie	DUMONT Louis.	Pharmacie et Pharmacologie.	CIER André
Physique biologique.	MORET.	Chimie organique et toxicologie.	PERROT Louis.

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Pr SOHIER

ASSESEURS : Pr. Agrégé, M. GIRARD. Pr. Agrégé VACHON. Pr. Agrégé F. BÉNAZET.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Nous avons souffert de sa disparition prématurée. Puissions-nous rester digne du souvenir qu'il a laissé.

A MA MERE

Nous connaissons la grandeur de ses sacrifices. Nous lui dédions ce travail, modeste témoignage de notre reconnaissance et de notre affection.

A MA FEMME

Elle sait partager nos peines encore mieux que nos joies. Humble témoignage de tout mon amour.

A MES FILS

A MES FRERES ET SŒURS

A MON BEAU-FRERE
LE MÉDECIN-LIEUTENANT L. DAUMALIN

A MES BEAUX-PARENTS
A MON BEAU-FRERE

Ils se sont imposés des sacrifices
pour nous. En témoignage de notre
reconnaissance et de notre affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SOHIER

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Au cours d'une année, nous avons eu l'honneur de travailler sous sa direction et il nous a été donné d'apprécier la valeur de son enseignement.

Qu'il nous soit permis de lui dire en même temps que notre immense gratitude, notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé M. GIRARD
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé VACHON
Médecin des Hôpitaux

Nous savons l'intérêt qu'ils portent aux questions que nous avons traitées et nous les remercions d'avoir bien voulu être de nos juges.

Monsieur le Médecin-Capitaine F. BENAZET
Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chargé des fonctions de Maître de Conférences - Agrégé

Il nous a confié ce travail, lequel lui doit beaucoup.

Qu'il soit assuré de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.

Son ardeur au travail a toujours forcé notre admiration et restera à nos yeux un exemple.

Au Médecin-Général CHAVIALLE

Commandeur de la Légion d'Honneur

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Au Médecin-Capitaine Y. GAUBERT

Il a bien voulu nous guider de ses
conseils.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

Au Médecin-Capitaine DUTEL

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON
DES HOPITAUX CIVILS, DE L'HOPITAL DES GENETTES
ET DES E. M. P. DE BILLOM ET D'AUTUN

A TOUS MES CAMARADES

A TOUS MES AMIS

Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques

INTRODUCTION

La notion de lésions hépatiques de type dit « cirrhotique » consécutives à une hépatite infectieuse est relativement récente.

Avant d'arriver à la conception de cirrhoses, considérées comme l'évolution perturbée ou la séquelle évolutive de cette infection initialement aiguë, on avait établi les rapports entre l'ictère et la cirrhose, sans savoir quelle était la cause de cet ictère; d'où les dénominations de cirrhoses «méta-ictériques» ou « post-ictériques ». On retenait d'ailleurs diverses causes à l'origine de ces ictères et surtout des microbes figurés. Ce n'est que récemment que l'on a établi l'intervention de virus et mis en évidence l'existence de formes anictériques de ces infections virales.

On comprend alors les difficultés rencontrées, lorsqu'on veut, rétrospectivement, établir l'étiologie de ces cirrhoses rapportées à un ictère. Des observations publiées, beaucoup prêtent à discussion, parce qu'incomplètes ou insuffisamment suivies. Il n'est en particulier, pas toujours possible de savoir si l'ictère est « révélateur » ou « générateur » de la cirrhose, pour reprendre les termes de Chabrol (63). Il est d'autre part, extrêmement difficile de comparer entre eux les cas publiés à cause de la confusion qui règne dans la terminologie. Et, quand nous voudrions déterminer la part du virus de l'hépatite infectieuse dans la genèse de ces cirrhoses, nos difficultés tiendront surtout au fait que l'on ne dispose pas de méthode biologique spécifique permettant d'affirmer l'intervention d'un virus.

Malgré ces obstacles, nous voudrions tenter de classer les faits publiés et aussi ceux que nous avons pu observer dans le Service du Professeur Sohier et essayer de déterminer la part de responsabilité du virus dans l'établissement des lésions cirrhotiques.

Ce travail nous a été confié par le Docteur Benazet qui s'est intéressé plus particulièrement à l'étude histologique des hépatites à virus et c'est sous sa direction et celle du Professeur Sohier que nous avons conduit notre étude.

Rappelons que l'intérêt de rassembler un plus grand nombre de données sur le degré de fréquence de la cirrhose du foie consécutive à l'épatite aiguë, fut récemment souligné par le Comité d'Experts de l'Hépatite de l'Organisation Mondiale de la Santé (184).

I. — HISTORIQUE

C'est en 1842 que Rokitanski individualise « l'ictère grave par atrophie jaune aiguë », affection rapidement mortelle par sidération massive du tissu noble hépatique. Cependant, il semble bien que ce soit Frerichs, dont le nom reste attaché avec celui de Rokitanski à l'atrophie jaune aiguë, qui, le premier, met en évidence dans certains cas de ce syndrome, l'hyperplasie du tissu conjonctif avec infiltrats lymphoïdes; ses travaux datent de 1858.

En 1871, Sée note, à l'occasion d'un ictère grave, la présence d'un abondant tissu qu'il dénomme « fibroïde » entourant les lobules et pénétrant entre les travées jusqu'au tiers, voire la moitié du lobule. Ce tissu fibroïde est riche en capillaires et en canaux biliaires.

Ces premiers travaux sont tous relatifs à des cas d'ictère grave d'emblée. Nous connaissons depuis, d'autres observations d'atrophie jaune aiguë, comportant une réaction mésenchymateuse importante (Herlitz et Norlen [113], Angervall [11]).

C'est en 1879, que le Français Mossé, dans sa thèse sur l'ictère grave (173), rapporte la première observation d'ictère de type dit « catarrhal bénin » qui évolue d'une façon subaiguë vers une cirrhose avec ascite et oedèmes.

En 1895, l'Allemand Marchand (164) publie une observation « d'atrophie aiguë du foie évoluant vers une hyperplasie nodulaire multiple », observation comparable à celle de Mossé, se terminant également dans un tableau clinique de cirrhose avec ascite. Mossé avait, lui aussi, noté l'aspect nodulaire du foie (*).

(*) Nous rapportons plus loin les observations de Mossé et de Marchand : Cf. page 48.

En 1911, l'Américain F. B. Mallory (158) consacre une étude aux cirrhoses du foie et décrit à côté de quatre formes de cirrhose « ayant à leur origine des lésions plus ou moins chroniques », une forme « ayant à son origine des lésions aiguës », le début de celle-ci consistant en la nécrose cellulaire d'une hépatite aiguë. Les phénomènes de régénération parenchymateuse peuvent aller jusqu'à une hyperplasie compensatrice. Ce type de cirrhose, que F. B. Mallory appelle « toxic cirrhosis » est, dit l'auteur, caractéristique et peut être reconnu anatomiquement longtemps après la lésion aiguë, même sans l'aide de l'histoire clinique. La distribution du tissu conjonctif est très irrégulière et la forme des lobules est préservée, ceux-ci étant « ratatinés » au milieu des zones sclérosées. Le foie est petit. Nous retrouvons là les caractères anatomiques des observations de Mossé et de Marchand. Mais alors que ces deux derniers auteurs rapportent des cas d'ictère à évolution grave, en somme de « cirrhose aiguë (Mossé avait avant Reiche employé ces termes). F. B. Mallory parle plutôt de sa « toxic cirrhosis » comme d'une séquelle de l'hépatite aiguë, d'un dommage cirrhotique plus ou moins stable, en somme d'une cirrhose à début aigu, mais n'ayant pas obligatoirement une évolution aiguë.

Viennent ensuite les travaux des auteurs allemands sur l'atrophie subaiguë ou subchronique du foie: ceux de Jorès avant la grande guerre, puis après la guerre ceux de Lepehne (145, 146), Strauss (229), Seyfarth (218), Umber (231), Kutschera (139), Herxheimer (114), Reiche (202). Les pays d'Europe Centrale connaissent pendant et après la guerre de 1914-1918, de grandes épidémies d'ictères qui n'ont rien de commun avec les épidémies de leptospirose ictéro-hémorragique du front français, que rapportent Garnier et Reilly (103), étiologie que les auteurs allemands ont éliminée. Lepehne en 1921 (146) insiste, à côté de l'existence de l'atrophie jaune aiguë, sur celle de formes subaiguës d'atrophie du foie, cas parmi lesquels certains évoluent vers la guérison (l'atrophie étant confirmée au cours d'une laparatomie), tandis que d'autres évoluent vers la mort dans un tableau de cirrhose avec ascite et oedèmes. Strauss décrit

le même syndrome clinique d'atrophie subaiguë évoluant vers la cirrhose avec ascite, tandis que Seyfarth insiste, dans ces cas, sur l'existence d'une hyperplasie nodulaire donnant au foie l'aspect d'une cirrhose à gros nodules.

Le Suédois Bergstrand (29) qui observe de nombreux cas d'atrophies jaunes aiguë et chronique, au cours ou au décours des épidémies suédoises des années 1926-1927, a le mérite d'apporter le témoignage manifeste de l'épidémicité de telles formes. En effet, avant Bergstrand, il était fait une grande place dans leur étiologie, à divers facteurs déterminants ou prédisposants; c'était: la syphilis ou son traitement par le salvarsan pour Herxheimer, Lepehne, Seyfarth, l'intoxication par le phosphore ou le chloroforme pour Herxheimer, les infections des voies biliaires pour Umber. D'ailleurs les observations réunies en Allemagne par ces auteurs sont parfois disparates; ainsi des quatre observations de « cirrhose aiguë » que rapporte Reiche en 1926 (202) deux seulement ont leur début marqué par un ictère.

En Amérique, Jones et Minot en 1923 (119), admettent cependant l'hypothèse de l'évolution cirrhogène de l'hépatite épidémique. Ils étudient 26 cas d'ictère catarrhal dont 3 ont une évolution cirrhotique contrôlée et dont 2 nous paraissent particulièrement démonstratifs. Ce sont les cas de 2 frères qui contractent un ictère de type catarrhal à une semaine d'intervalle l'un de l'autre (observations 24 et 25 du rapport de Jones et Minot). L'ictère évolue de façon identique chez ces 2 frères: ictère prolongé hépatosplénomégalique, foie déformé par de gros nodules (vérifié à l'opération). L'autopsie de l'un des frères qui succombe à une septicémie terminale 7 mois environ après le début de l'ictère, révèle que le foie s'est atrophié secondairement: il pèse 1.008 g., est ferme, lobulé, et est marqué microscopiquement d'une fibrose considérable dont le type n'est pas précisé.

En 1927, Pratt et Stengel (198) consacrent une étude, après F. B. Mallory, à la « toxic cirrhosis » consécutive à l'atrophie aiguë du foie. Wilson et Goodpasture démontrent cette cirrhose « atrophie jaune aiguë guérie » (241), dénomination que conserve plus tard F. B. Mallory lui-même (159).

J. F. Martin, étudie en 1927 (167) les stades initiaux de la cirrhose et démontre la précession des lésions parenchymateuses sur les lésions mésenchymateuses. En 1929, Fiessinger (95) décrit les « cirrheses cicatricielles aiguës » dans une étude des cirrheses subaiguës.

C'est seulement à partir de 1930 que l'atrophie du foie « sur le mode subaigu ou chronique » — pour conserver les termes des auteurs cités ci-dessus — commence à se manifester en France. De nombreux auteurs dont Fiessinger, Villaret et Justin-Besançon, Chabrol, Cottet, Cachin, Chiray, Albot, se penchent alors sur le problème de l'ictère cirrhogène.

En 1930, Fiessinger et Albot (96) publient une observation d'« atrophie jaune subaiguë ».

En 1931, Albot dans son importante thèse (3) envisage les « hépatites subaiguës ictérigènes » qui réalisent, dit-il, *toutes les transitions entre l'atrophie aiguë et la cirrhose*.

C'est en 1932, que Chabrol et Cottet (59), à propos d'une observation d'atrophie sub-chronique du foie consécutive à un ictère infectieux, posent la question: « *Certains virus ictérigènes ne sont-ils pas en même temps cirrhogènes ?* ». Ils notent à l'examen histologique du foie, à l'autopsie, 8 semaines après le début de l'ictère, la présence de nodules d'hyperplasie parenchymateuse, encerclés de bandes de « nécrose » très riche en cellules lymphoconjonctives, ce qui donne au tissu l'aspect de la cirrhose de Laënnec. Chabrol, devait dire 17 ans plus tard, qu'il s'agissait d'une cirrhose de Laënnec en puissance (69). alors qu'il réunissait de nouvelles observations semblant démontrer l'organisation fibreuse possible et l'évolution vers la cirrhose de Laënnec de la nécrose que l'on peut observer dans l'hépatite ictérigène: nécrose entourant des foyers d'hyperplasie parenchymateuse, infiltrée de cellules lymphoconjonctives, différente de la nécrose centro-lobulaire, le foie devenant atrophique et déformé par des nodules, des bosselures qui cependant sont plus grosses et plus souples que dans la cirrhose classique.

En 1933, Chabrol, Cottet et Cachin (60) rapportent la première observation nettement individualisée de cirrhose

méta-ictérique hypertrophique. (*) Ils la placent dans le cadre des « cirrhoses malignes méta-ictériques » à côté des nombreuses observations d'atrophie subaiguë.

En 1936, Albot (1) donne une classification anatomoclinique des cirrhoses. L'année suivante, Chiray, Albot et Bouvrain (76) rapportent une observation « d'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie ». (**) Citons ensuite les travaux de Chabrol et Parrot (61), Laignel-Lavastine (140), Loeper (151), pour arriver en 1938 à la thèse de Delort (83), consacrée à l'étude des « cirrhoses atrophiques subaiguës » qui établissent, comme l'avait dit Albot en 1931, la transition entre l'atrophie jaune aiguë et les cirrhoses classiques. Elles sont caractérisées par :

— Une évolution subaiguë, ne dépassant pas le 4^e mois en moyenne.

— L'atrophie du foie.

— L'aspect histologique du foie qui permet la plupart du temps de porter le diagnostic incertain cliniquement, et qui comporte :

- a) Lésions dégénératives parenchymateuses rappelant celles de l'atrophie jaune aiguë, mais non obligatoirement centro-lobulaires.
- b) Remplacement des zones nécrosées par du tissu collagène, tissu conjonctif jeune, richement vascularisé, infiltré de lymphocytes, de distribution irrégulière, anarchique, pouvant entraîner un bouleversement structural aussi important que celui des cirrhoses annulaires.
- c) Régénération parenchymateuse pouvant entraîner la formation de nodules d'hyperplasie.

En 1938, Bloomfield (34) étudie les diverses évolutions possibles de l'hépatite infectieuse et envisage notamment : l'ictère à rechutes d'évolution cirrhogène et l'hépatite anictérique cirrhogène. Son graphique des diverses évolutions de l'hépatite est d'ailleurs plus expressif que des phrases. Il

(*) Cf. Cirrhose subaiguë hypertrophique où nous rapportons l'observation de Chabrol, Cottet, Cachin.

(**) Cf. Cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

est rapporté dans de nombreux travaux et notamment ceux de Krarup et Roholm (136), de Sohier et Bénazet (226), de Vachon (234), de Badon (17), de Girard, Plauchu, Loisy (105).

L'année 1939 marque un tournant important dans l'histoire de l'hépatite infectieuse et de ses séquelles. En effet, cette année là, les Danois Iversen et Roholm (118) introduisent dans la pratique, la ponction-biopsie du foie. Baron la même année l'introduit en Amérique (21). Cette technique en matière de pathologie hépatique présente des avantages sur :

- le prélèvement effectué au cours d'une laparatomie dont elle ne présente pas les altérations consécutives au traumatisme opératoire et que les anatomopathologistes américains Smetana et Keller ont mises en évidence (225).

- l'examen post-mortem dont elle ne présente pas les altérations cadavériques.

Elle permet surtout de suivre l'évolution des lésions.

C'est ainsi que dès 1940, les Danois Krarup et Roholm (136) élucident grâce à cette technique, l'évolution de l'hépatite aiguë vers la cirrhose du foie. Ils établissent d'abord les caractères histopathologiques de l'hépatite infectieuse aiguë. Il s'agit d'une hépatite diffuse caractérisée par :

- des phénomènes inflammatoires importants représentés par une infiltration de cellules mononucléées.

- une destruction de l'arrangement trabéculaire normal des cellules hépatiques par cette infiltration inflammatoire et des lésions cellulaires dégénératives prononcées, pouvant aller jusqu'à la nécrose.

- une prolifération plus ou moins importante du tissu conjonctif.

Krarup et Roholm mettent ensuite en évidence, les transitions histologiques entre hépatite aiguë et cirrhose complètement développée du type Laënnec (*).

En France, dès cette époque, on adopte la technique de la ponction biopsie avec Chiray, Fiessinger et Roux (77).

(1) Cf. Cirrhose de Laënnec post-ictérique.

Après cet important rapport de Krarup et Roholm, nous devons citer les travaux des Allemands Axenfeld et Brass (15) en 1942, des Anglais Dible, Mac Michel, Sherlock (84) en 1943, et la même année celui de l'Américain Karsner (126) tous relatifs à l'histopathologie du foie au cours de l'hépatite épidémique. Karsner dénomme notamment la « cirrhose toxique » de F. B. Mallory « cirrhose post-nécrotique », alors qu'en 1927 Wilson et Goodpasture (241) lui avaient déjà préféré, nous l'avons vu, la dénomination de « atrophie jaune aiguë guérie ».

En 1943, Chabrol (63) envisageant l'avenir hépatique des ictères infectieux, insiste sur la distinction qui doit être faite entre les ictères « révélateurs » de cirrhose ou « ictères aggravants » qui révèlent une cirrhose jusque là sous roche, et les ictères « précurseurs » ou « ictères aggravés ». Ces derniers, seuls, méritent d'entrer dans le cadre de notre étude.

En 1944, Cazal (56), dans le cadre des hépatites cirrhogènes, décrit les « scléro-hépatites » (*). La même année, Fiessinger et Bastin (93, 99), afin que l'on puisse considérer l'hépatite de l'ictère comme la cause de la cirrhose, dégagent du « fatras clinique » représenté par les nombreuses formes d'atrophie subaiguë et d'ictère cirrhogène décrites par les auteurs précédemment cités, un syndrome anatomoclinique précis qu'ils dénomment « cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory » ou « ictère cirrhogène » (**).

En 1944, Löffler (152) conclut de l'autopsie de 14 cas d'hépatite épidémique mortelle que : les altérations hépatiques sont surtout constituées par des nécroses circonscrites annulaires et des zones de cirrhose non alcoolique classique. Plus la maladie a évolué, plus les phénomènes inflammatoires ont cédé le pas à la prolifération conjonctive.

Toujours la même année, nous devons citer les travaux de Altschule et Gilligan (10) sur l'hépatite chronique, les deux importants rapports anatomopathologiques de Lucke (153, 154), sur l'hépatite épidémique (formes mortelle et curable), la description du « post-hepatitis syndrome » par Caravati

(*) Cf. Les cirrhoses malignes : type scléro-hépatite dislocante.

(**) Cf. Cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

(44), syndrome qui n'a que peu de place dans le cadre de notre étude, mais dont nous devons cependant parler, en raison de la confusion qui l'entoure en France.

À la faveur des épidémies d'ictère que connaissent les armées américaines pendant la dernière guerre, Barker, Capps et Allen consacrent une étude à l'hépatite aiguë et à l'hépatite chronique (19, 20).

C'est à partir de 1945 que les auteurs espagnols Oliver-Pascual, Sanz Ibanez et leurs collaborateurs (176 à 182) utilisant la méthode de « passages » du virus sur la membrane chorioallantoïdienne de l'embryon de poulet, disent avoir mis en évidence l'intervention du virus de l'hépatite épidémique, dans la genèse de cirrhoses du type Laënnec et aussi dans celle de cirrhoses hépatosplénomégamiques du type Banti ou du type Hanot.

En France, les travaux sont continués sur le plan anatomoclinique et en 1946, notons ceux de Chabrol (64, 65) sur les « virus ictérigènes de rencontre » et les séquelles de l'hépatite épidémique, ceux de Caroli (45) et la thèse de Saladin-Velez (212). Ces deux derniers auteurs rapportent notamment une observation d'adénocancer du foie post-ictérique ainsi que trois observations de cirrhose hépatomégalique dont l'une simule une maladie de Banti.

Watson et Hoffbauer (238, 239) étudient l'évolution de l'hépatite infectieuse vers la cirrhose « cholangiolitique », forme qui paraît très voisine de la maladie de Hanot.

Junet et Alphonse (121, 122), toujours en 1946, envisagent le problème des séquelles de l'hépatite infectieuse et surtout leurs rapports avec les diverses épreuves fonctionnelles.

En Suisse, Müller (174) publie en 1947 un rapport épidémiologique dans lequel il compare notamment la mortalité de l'épidémie suédoise de 1926-1927, rapportée par Bergstrand, à celle de l'épidémie de Bâle de 1946, et dans lesquelles entrent un certain nombre de cas d'atrophie subaiguë. Bickel (30) rapporte un cas de cirrhose consécutive à une hépatite d'inoculation.

En Amérique, en 1947, notons les travaux de : Klatskin et Rappaport (133), de Kunkel et Labby (137), de Kimball (131), de Marion (165).

En 1947, MM. Levrat (149) et Vachon (232) rapportent quatre observations d'ictère infectieux prolongé cirrhogène avec séro-diagnostic dysentérique positif.

En 1948, Chabrol et Fallot (67) posent la question de l'évolution de l'hépatite épidémique vers la maladie de Hanot et apportent des arguments en faveur de cette hypothèse.

Ces dernières années, la question des séquelles de l'hépatite infectieuse demeure à l'ordre du jour dans de nombreux pays.

Dans les pays Scandinaves qui connaissent en 1944-1945 des épidémies particulièrement meurtrières, signalons les travaux de Bjornboe, Jersild, Raaschou (32,33) qui étudient particulièrement l'atrophie subchronique du foie et son incidence chez les femmes ménopausées.

En Allemagne Kalk (124,125) étudie les formes chroniques de l'hépatite épidémique.

En Amérique, citons les travaux de Lucke (155,156), Capps (42, 43), Sheldon et James (219), Volwiler et Elliott (236), Ducci (86, 87), Zieve (243) et des anatomopathologistes Popper, Smetana, Keller (195, 225, 127).

En Angleterre, Sheila Sherlock rapporte plusieurs cas de « cirrhose post-hépatique » (221). Damodaran (80, 81, 82) admet l'évolution de l'hépatite infectieuse, même dans ses formes anictériques, vers la cirrhose portale de Laënnec.

En France, on admet peu à peu l'hypothèse de l'étiologie infectieuse de certaines cirrhoses, et s'aidant de la ponction biopsie, on met en évidence l'évolution anatomique cirrhogène de l'hépatite infectieuse notamment avec MM. Giraud et Cazal (107, 108, 109, 110). Ces auteurs rapportent notamment la première observation de cirrhose post-ictérique régressive. Nous devons signaler ensuite les travaux de MM. Traissac (230), Cachera (39), Badon qui consacre sa thèse à l'étude des cirrhoses post-ictériques (17), Vachon (233, 234), Sohier et Bénazet (226), Catian (53, 54, 55), Benelli qui rapporte une observation d'atrophie subaiguë du foie

sous la dénomination d' « hépatite raréfiante subaiguë » (27), Creyx (79), M. Girard, Plauchu et Loisy (105) qui donnent une classification pathogénique des cirrhoses.

Dans le cadre des cirrhoses tropicales, Sentilhes (217) réserve une grande place dans leur étiologie aux virus de l'hépatite, alors que Moretti (172) n'envisage pas leur rôle. Charmot (72) grâce à ses remarquables observations, devait appuyer fortement l'hypothèse du rôle joué par le virus de l'hépatite épidémique dans la genèse de ces cirrhoses, ainsi que Pellissier (188) qui signale par ailleurs, après Caroli, l'évolution possible de l'hépatite épidémique vers l'adénocancer du foie.

En France le Professeur Chabrol semble poser les jalons de l'histoire des cirrhoses méta-ictériques. Nous avons vu qu'en 1932 il posa la question de la potentialité cirrhogène des « virus ictérigènes » et qu'en 1948 il posa celle de l'évolution de l'hépatite épidémique vers la maladie de Hanot. Très récemment (71) il posa celle des liens entre l'hépatite à virus et la cirrhose xanthomateuse.

Ainsi, en France, on réserva un rôle prépondérant à l'alcoolisme dans l'étiologie des cirrhoses jusqu'en 1930 environ, date à laquelle on commença à prendre en considération, l'existence des formes à évolution cirrhogène de l'hépatite infectieuse, dont de nombreux cas avaient été rapportés à l'étranger au cours d'épidémies d'ictère et notamment dans les pays d'Europe centrale et Scandinaves. Depuis, il a été réservé une place de plus en plus grande à l'étiologie infectieuse des diverses cirrhoses et aujourd'hui — où le problème est encore loin d'être résolu — on discute à côté de l'étiologie alcoolique évidente dans certains cas, le rôle du virus de l'hépatite dans l'étiologie de diverses formes de cirrhose dans lesquelles manque indiscutablement le facteur éthylique : *cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques y compris la maladie de Hanot, la cirrhose xanthomateuse et la maladie de Banti.*

II. — CONCEPTION ACTUELLE DES CIRRHOSSES CONSECUTIVES A UNE HEPATITE VIRALE

Nous tirons des travaux effectués jusqu'à ce jour et relatifs aux cirrhoses dite « méta-ictériques » la notion d'évolution cirrhogène possible de l'hépatite infectieuse. Il est vraisemblable que les ictères ayant précédé les états cirrhotiques rapportés par les nombreux auteurs ne relèvent pas tous de l'étiologie virale et que les cirrhoses n'ont pas toujours pour cause l'ictère qui les a précédées. Aussi, nous voudrions essayer de fixer les critères qui nous permettront de dire si l'hépatite peut être considérée comme virale et si la cirrhose peut lui être rattachée.

A. — LES CRITERES PROPOSES

a) L'HEPATITE VIRALE.

Nous entendons par hépatite virale les maladies habituellement désignées sous le nom de : ictère catarrhal, ictère infectieux, ictère épidémique, ictère d'inoculation (ou la dénomination d'hépatite suivie des mêmes qualificatifs. Bien avant la mise en évidence de l'étiologie virale de l'hépatite infectieuse, qui ne remonte qu'à un peu plus de 10 ans, certains auteurs tels Jones et Minot (119) avaient déjà identifié l'ictère dit catarrhal ou sporadique à l'ictère épidémique. Nous connaissons depuis moins longtemps encore l'existence de l'hépatite d'inoculation, qui fut remarquablement illustrée en France il y a quelques années par l'épidémie de Chateauroux rapportée par MM. Caroli, Chabrol et Cottet (49). D'autre part, nous avons aujourd'hui la certitude de l'existence de formes anictériques de l'hépatite virale. Rappelons qu'en 1923, Jones et Minot avaient admis, dans leur rapport, l'existence de telles formes anictériques, réduites à quelques manifestations gastro-intestinales.

Pour identifier l'hépatite virale, en l'absence de méthode biologique spécifique, on doit exiger un certain nombre de critères, après avoir éliminé les autres affections épidémiques habituellement ictérigènes et les antécédents hépato-biliaires pouvant expliquer l'ictère. En précisant les différents caractères de l'affection, nous séparerons ceux de l'hépatite dite à virus A (hépatite spontanée) de ceux de l'hépatite dite à virus B (hépatite d'inoculation) quand ils s'écarteront les uns des autres.

1^o Critères épidémiologiques et anamnestiques.

Le caractère épidémique, est un excellent critère de diagnostic de l'hépatite virale (à virus A ou à virus B). L'interrogatoire recherche l'existence d'injections parentérales dans les 2, 3 ou 4 mois qui ont précédé l'apparition de l'ictère.

2^o Critères cliniques.

La période d'incubation, en ce qui concerne l'hépatite spontanée varie de 15 à 40 jours en moyenne et est toujours inférieure à 60 jours. En ce qui concerne l'hépatite d'inoculation elle est supérieure à 60 jours, pouvant atteindre 140 jours.

Seront en faveur de l'étiologie virale de l'ictère les signes cliniques suivants :

- l'existence d'une phase prodromique fébrile ;
- la chute de la température avec l'apparition de l'ictère ;
- l'existence d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie et classiquement d'une oligurie.

3^o Critères hématologiques.

Nous connaissons la quasi-constance de la leucopénie et de la lymphomonocytose au cours de l'hépatite virale. Aussi, l'existence de ces modifications de la numération et de la formule leucocytaires sont d'excellents critères en faveur de l'étiologie virale.

4° Critères biologiques et sérologiques.

La bilirubinémie directe est augmentée, atteignant non rarement 150 et 200 mg. ‰. La cholestérolémie totale est peu perturbée ; seul le cholestérol estérifié est diminué. Le taux de prothrombine est assez fréquemment diminué.

L'épreuve de la galactosurie provoquée met en évidence l'atteinte parenchymateuse : le foie ne pouvant plus fixer le galactose, on assiste à son élimination élevée dans les premiers échantillons d'urines.

Parmi les tests sérologiques dit « d'insuffisance hépatique » :

— le test au rouge colloïdal (T.R.C.) est presque toujours positif dès les premiers jours de l'ictère. Il le reste longtemps et est le dernier test à se négativer. Il est considéré depuis les travaux de MM. Albot et Corteville (8) et de MM. Benazet, Sohier, Fontanges (25, 26) comme le témoin de la réaction mésenchymateuse.

— le test au thymol de Mac Lagan est aussi très positif dès le début de l'ictère mais il se négative en général avant le T.R.C. Son retour à la positivité dans les suites de l'ictère doit être considéré comme le témoin d'une poussée infra-clinique s'il ne s'accompagne pas d'une rechute clinique de l'hépatite.

— le test de Hanger à la céphaline-cholestérol est positif au début de l'ictère. Il a la constance du test de Mac Lagan mais demeure moins longtemps positif.

Ces deux derniers tests traduisent comme le T.R.C. la réaction inflammatoire du mésenchyme.

— le test de Gros est inconstamment positif et traduit surtout l'insuffisance cellulaire hépatique.

5° Critères anatomo-pathologiques.

L'aspect histologique du foie au cours de l'hépatite infectieuse est caractéristique. Il est désormais bien défini d'après les travaux de Krarup et Boholm (136), de Lichtman (150), de Smetana (225) et de nombreux autres auteurs ; il est caractéristique surtout dans les premiers stades de l'hépatite infectieuse, et si l'examen est pratiqué assez précocement, on peut parler de « confirmation histologique ». Voici résu-

mées par M. Bénazet (26), qui étudia de nombreuses biopsies au cours de l'hépatite infectieuse, les lésions observées : « l'atteinte mésenchymateuse est, apparemment, le fait le plus frappant : les espaces portes sont le siège d'infiltrats inflammatoires riches, polymorphes, constitués d'histiocytes, de lymphocytes et de plasmocytes, qui débordent sur le parenchyme voisin. Le système Kupfférien présente une hyperplasie nette : ses cellules sont hypertrophiées. Les lésions parenchymateuses les plus caractéristiques paraissent être la présence de foyers de nécrose dans les lobules, plus particulièrement au voisinage de la veine centro-lobulaire, au niveau desquels la trame seule persiste. Leur importance est très variable d'un cas à l'autre. Dans ces zones nécrotiques se retrouvent des infiltrats inflammatoires analogues à ceux des espaces portes ».

b) LA CIRRHOSE « VIRALE ».

Le terme de cirrhose paraîtra certainement discutable, quand nous l'emploierons à propos de certaines formes que nous qualifierons de « régressives ». Précisons que nous attribuons à ce terme une signification purement anatomique. F. B. Mallory en 1911 (158) écrivait : « Pour le clinicien le terme de cirrhose représente généralement une lésion chronique, progressive, destructrice du foie, combinée à un processus réparateur, et un « enserrement » du parenchyme par le tissu conjonctif..

Le pathologiste emploie le terme de cirrhose dans un sens plus large. *Il l'applique à tous les processus scléreux du foie progressifs ou non, dans lesquels la destruction des cellules hépatiques est associée à une augmentation réelle ou apparente du tissu conjonctif ».*

Nous concevons donc à la manière de F.B. Mallory les « cirrhoses » dont nous parlerons dans cette étude et étendrons le sens à des cas où les cellules parenchymateuses ne montrent plus d'altérations et où sont constatées seulement les lésions mésenchymateuses.

Quels critères devons-nous exiger afin de pouvoir considérer les lésions cirrhotiques comme consécutives à l'hépatite virale ? Ils seront évidemment, eux aussi d'ordre

purement anatomique et se résumerons à la pratique de la ponction biopsie qui permettra seule, d'affirmer :

1° la précession de l'hépatite sur la cirrhose.

2° l'installation de lésions cirrhotiques dans un temps « suffisamment rapproché » selon l'expression de Fiessinger (93, 99).

A ces critères, il conviendra d'en ajouter un autre, critère négatif celui-ci, consistant à éliminer toute autre étiologie cirrhogène actuellement connue et en particulier l'éthylisme.

B. — REVUE DES CAS PUBLIES

C'est à la lumière de ces différents critères relatifs à l'hépatite virale d'une part, à la cirrhose d'autre part, qu'à l'instigation du Professeur Sohier, nous nous sommes proposés d'examiner rétrospectivement, les observations publiées.

Nous avons ainsi passé au crible de ces critères 106 observations dont nous donnons ci-dessous les références et détails numériques :

RÉFÉRENCES	Nombre d'observations	RÉFÉRENCES	Nombre d'observations
Mossé (173)	1	Chabrol (67)	2
Marchand (164)	1	Sheldon (219)	5
Lepehne (145)	1	Sherlock (221)	9
Jones, Minot (119)	3	Savy (213)	1
Reiche (202)	2	Volwiler (236)	2
Herlitz (113)	1	King (132)	1
Chabrol (59)	1	Giraud (107)	1
Læper (151)	1	Ravault (201)	1
Chiray, Albot (74).....	1	Damodaran (82)	6
Chabrol (61)	1	Olmer (183)	1
Delort (83)	3	Rumball (211)	1
Krarup, Roholm (136) .	12	Palouzier (185)	1
Fiessinger (99)	2	Badon (17)	13
Caroli (45)	6	Benelli (27)	1
Watson (239)	8	Creux (79)	3
Levrat (149)	2	Dupuy (88)	1
Vachon (232)	2	Charmot (72)	5
Chabrol (69)	1	Cattan (55)	3

Aucune de ces 106 observations ne répond à tous les critères que nous avons posés. Pourquoi se trouvent-elles en défaut ? Les raisons sont d'ordre divers :

— Les auteurs n'ont pas observé le malade à la phase ictérique initiale, les malades étant pour la plupart, hospitalisés seulement à l'occasion d'une évolution anormale de l'ictère : prolongation, aggravation, rechute. C'est la raison pour laquelle la plupart des observations sont incomplètes : il manque un certain nombre des critères de l'hépatite virale. Il n'en demeure pas moins qu'un certain nombre d'entre elles, relèvent vraisemblablement de cette étiologie. Pour ne prendre qu'un exemple, les observations de Charmot, en raison de leur caractère épidémique net, de leur tableau clinique typique, relèvent très vraisemblablement de cette étiologie.

— Aux observations antérieures à la pratique de la ponction biopsie, et à beaucoup de celles qui sont postérieures à cette pratique, il manque les critères histopathologiques. Or, si nous savons porter le diagnostic d'hépatite virale sans l'examen histologique précoce, nous ne pourrons jamais affirmer, si la cirrhose est constatée lors de la première ponction-biopsie, qu'elle ne préexistait pas à l'ictère et qu'elle ne fut pas révélée par lui. Lorsque la cirrhose est reconnue longtemps après l'ictère, il est très difficile d'admettre l'étiologie virale de cette cirrhose, d'autant plus que dans l'ignorance où nous sommes de la totalité des facteurs cirrhogènes, on ne peut éliminer d'une façon formelle toute autre étiologie.

Pour ces diverses raisons, le diagnostic que nous nous proposons d'établir rétrospectivement, ne reposera que sur un faisceau d'arguments de probabilité.

Toutefois, malgré l'impossibilité d'une démonstration absolue, nous nous efforcerons en utilisant ces observations, de nous faire une opinion, la plus objective possible de ces cirrhoses méta-ictériques en discutant successivement : leur existence, leur fréquence, leurs caractères, leur diagnostic, leur pronostic, leur pathogénie, leur traitement.

a) L'EXISTENCE DES CIRRHOSSES DITES « VIRALES ».

Selon qu'il s'agit de la forme « atrophique subaiguë » ou des autres formes de cirrhoses les opinions divergent.

1. L'atrophie subaiguë du foie.

Il s'agit d'une forme dont l'existence n'est pas contestée, même par les auteurs les plus réticents à l'hypothèse de la potentialité cirrhogène du virus de l'hépatite. Nous voulons parler des auteurs américains Lucke, T. B. Mallory, Zieve et ses collaborateurs.

2. Les autres formes.

D'autres formes cependant ont été rapportées sur lesquelles l'opinion des auteurs n'est pas aussi unanime. Nous voulons parler des lésions cirrhotiques à évolution plus lente que les formes précédentes ou de révélation plus tardive après l'hépatite initiale ou d'aspect anatomique différent de la forme atrophique subaiguë.

Les auteurs n'admettant pas l'évolution cirrhogène de l'hépatite infectieuse et leurs arguments.

L'Américain Zieve et ses collaborateurs, dans une très récente publication (213) n'admettent pas l'existence de séquelles cirrhotiques « à long terme » de l'hépatite infectieuse et apportent comme argument, un travail d'assez grande envergure dont nous présentons l'essentiel ci-dessous :

Ces auteurs firent à trois groupes de vétérans de la dernière guerre, un bilan comprenant :

— examens clinique et anamnestique ;

— clavier de 11 tests fonctionnels hépatiques ;

— examen histologique du foie quand la ponction biopsie était acceptée par les sujets.

Le premier groupe était constitué de 367 hommes qui avaient présenté 4 à 6 ans plus tôt une hépatite virale durant les années 1942 à 1945. Ce premier groupe était lui-même divisé en deux sous-groupes (hépatite spontanée et hépatite d'inoculation).

Le deuxième groupe était constitué de 137 sujets ayant été « exposés au maximum » à l'hépatite virale sans l'avoir contractée. Ces sujets avaient été membres d'une unité qui avait présenté un pourcentage d'hospitalisations pour hépatite d'au moins 263 pour mille hommes et par an (la morbidité la plus élevée ayant été de 560 pour mille hommes et par an).

Le troisième groupe était un groupe de contrôle et constitué de sujets très sévèrement sélectionnés, c'est-à-dire n'ayant jamais été exposés à la maladie dans des zones d'épidémie ou d'endémie d'hépatite, n'ayant aucun antécédent d'affection hépatique, de syphilis, de paludisme, n'ayant reçu ni la vaccination anti-amarile, ni transfusion et n'ayant jamais présenté de maladies sérieuses.

Leurs conclusions furent les suivantes :

— les anomalies fonctionnelles et structurales du foie ne sont pas plus importantes chez les sujets qui ont présenté une hépatite virale que chez ceux qui n'en ont pas présenté.

— ils pratiquèrent 60 ponctions-biopsies dans le groupe 1 et 16 dans le groupe de contrôle. 58 furent normales sur les 60 du groupe 1, et 12 furent normales dans le groupe de contrôle. Les anomalies histologiques étaient le plus souvent en relation avec une absorption excessive d'alcool, exception faite pour deux cas de granulome.

De cette étude, les auteurs font ressortir qu'il y a très peu de chances pour qu'une hépatite virale laisse derrière elle, à longue échéance, une cirrhose ou une maladie chronique du foie.

Les travaux de deux autres auteurs américains : Lucke et T.B. Mallory viennent à l'appui de cette opinion (153, 154, 155, 156, 158). Ces auteurs étudièrent l'histopathologie de l'hépatite épidémique, en ayant observé de nombreux cas à l'occasion des épidémies qui sévirent dans les armées américaines pendant la dernière guerre. Lucke consacra un travail à l'hépatite épidémique mortelle dont il observa 125 cas pendant l'épidémie de 1942 (153). L'évolution était mortelle dans un délai de 40 jours au maximum. Histologiquement, les lésions constatées étaient celles, connues depuis

longtemps de l'atrophie jaune aiguë idiopathique : destruction affectant seulement le parenchyme hépatique et respectant la trame conjonctive et les sinusoides qui demeureraient intacts. Pas de tissu cicatriciel, mais hyperplasie des cellules hépatiques survivantes entraînant la formation d'un tissu nouveau et de gros nodules.

Lucke (154), se proposant d'établir s'il persistait ou non un dommage hépatique résiduel ou évolutif après la guérison clinique de l'hépatite infectieuse, examinait macroscopiquement et microscopiquement les foies de 14 sujets ayant guéri d'une hépatite infectieuse de une semaine à 14 mois auparavant et ayant été victimes d'un accident ou d'une affection intercurrente mortel. L'auteur concluait que dans les cas non mortels d'hépatite infectieuse il y a restitution intégrale du tissu hépatique.

En somme, pour Lucke et T. B. Mallory, si l'hépatite n'est pas mortelle dans un tableau d'atrophie jaune aiguë elle est suivie d'une « restitutio ad integrum ». Dans la discussion d'un symposium sur les maladies du foie T. B. Mallory (156) déclarait : « dans tout le matériel post-mortem qui fut examiné à l'institut de pathologie de l'armée il n'y eut aucun cas de cirrhose pouvant être attribué à une hépatite antérieure. En ce qui concerne le matériel biopsique, notre période d'observation était invariablement courte. En effet, nos cas étant étudiés dans un théâtre actif de guerre, les hommes qui étaient inaptes à reprendre leur service dans un délai de 3 ou 4 mois, étaient rapatriés. Ainsi, nous étions mal placés pour étudier de tels cas. Deux nous semblaient cirrhotiques : l'un n'avait présenté aucune hépatite caractéristique et nous avions l'impression qu'il présentait une cirrhose moyenne avant son entrée dans l'armée ; l'autre avait présenté une hépatite aiguë et deux mois plus tard montrait une fibrose jeune. D'un autre côté, toutes nos biopsies furent pratiquées à l'aide du péritonéoscope et la possibilité d'une extension du tissu fibreux à partir de la capsule était difficile à exclure. Dans la vie civile, j'ai observé un certain nombre de cas que F. B. Mallory appelait « toxic cirrhosis following hepatitis ». Ces malades ont survécu des périodes

considérables, 10 ans après l'épisode initial dans un cas. De l'ascite se développait et ils présentaient des hématomèses à répétition, une splénomégalie et tous les signes de la cirrhose du foie.

Je crois que dans certaines circonstances une cirrhose de ce type peut succéder à une hépatite épidémique. »

Ainsi, en dehors des réserves concernant la « toxic cirrhosis » de F. B. Mallory, ces auteurs ne reconnaissent pas le pouvoir cirrhogène de l'hépatite infectieuse.

Les faits rapportés en faveur de la potentialité cirrhogène de l'hépatite infectieuse

Ce sont les nombreuses observations dont nous avons donné plus haut les références. Malheureusement, nous avons montré qu'elles n'ont qu'une valeur relative pour celui qui essaye, rétrospectivement, d'établir l'étiologie des cirrhoses rapportées. Cependant, si l'on n'exige plus les critères de certitude que nous avons posés mais seulement des critères de forte présomption, nous nous apercevons qu'un certain nombre d'entre elles paraissent relever de l'étiologie virale.

Il en est ainsi des observations de Jones et Minot, de Krarup et Roholm, de Damodaran, de Sherlock, de Charriot et de quelques autres. En effet, toutes ces observations sont des hépatites épidémiques. Or, de tous les arguments soulevés en faveur de la nature infectieuse de l'hépatite, le plus convaincant n'est-il pas l'argument épidémiologique, et celui que nous avons le plus de chance de retrouver dans les observations ?

Krarup et Roholm (136) ont élucidé grâce à la ponction biopsie, l'évolution vers la cirrhose complètement développée, de l'hépatite infectieuse. Ils expliquent ainsi les transitions histologiques entre l'hépatite aiguë et la cirrhose de type Laënnec : l'infiltration de cellules rondes devient le trait dominant avec apparition de fibroblastes, de fibrocytes, de fibrilles collagènes et de néo-canalicules biliaires ; les

lésions parenchymateuses s'atténuent et des signes de régénération apparaissent. La prolifération de tissu conjonctif s'accroît progressivement et envoie à partir des espaces portes, des expansions dans le parenchyme, pouvant aller jusqu'à la formation de larges bandes encerclant des îlots de cellules hépatiques. *La cirrhose peut se constituer très rapidement en quelques semaines*, mais peut demander plusieurs années pour se constituer.

Damodaran (82) considère que la coexistence de cirrhoses et d'hépatites épidémiques dans une même région n'est pas une coïncidence fortuite et que la cirrhose doit être regardée comme la conséquence directe de l'hépatite infectieuse. Il fournit à l'appui de cette hypothèse, en plus de l'élément statistique, plusieurs observations.

Plus près de nous, les observations de Charmot (72) semblent bien rendre le virus de l'hépatite épidémique responsable de la cirrhose. Il est à remarquer cependant que l'hépatite atteignant à la fois des Européens et des sujets de race noire n'évolua vers la cirrhose que chez ces derniers, ce qui nous laisse supposer l'intervention d'un facteur prédisposant. Charmot précise, par ailleurs, que les sujets de race noire présentent à l'état normal une certaine « mésenchymatose », vérifiée par ponction-biopsie chez des sujets apparemment sains. Il est donc possible que cette hyperplasie mésenchymateuse du noir, favorise l'évolution cirrhogène de l'hépatite infectieuse, mais il n'en demeure pas moins vrai que les cas rapportés par Charmot montrent de façon incontestable le pouvoir cirrhogène de l'hépatite, l'absence de cirrhose ayant été constatée par lui, au début de l'affection. D'autres auteurs ont d'ailleurs attiré l'attention sur l'intervention possible du virus de l'hépatite infectieuse dans la genèse des cirrhoses tropicales. [Bénazet et Sohier (23), Chastel (73), Sentilhes (217), Pellissier (188).]

Giraud et Cazal (107) assistent grâce à des ponctions-biopsies en série, à l'évolution d'une hépatite infectieuse vers une cirrhose insulaire riche en néo-canalicules biliaires et en cellules inflammatoires, dont l'évolution fut régressive entre le cinquième et le sixième mois. Cazal insiste par ailleurs (56) sur *la rapidité parfois très grande de l'installation de*

la cirrhose, fait allant à l'encontre des données classiques, et précise que « *souvent une sclérose incontestable s'associe aux stades initiaux de l'hépatite* ».

Les témoignages de nombreux autres auteurs et en particulier ceux de: Chabrol, Caroli, Creyx, Benelli, Vachon et Badon, apportent leur contribution à l'hypothèse du pouvoir cirrhogène du virus.

Ainsi, il paraît raisonnable de penser que l'hépatite virale possède une potentialité cirrhogène à peu près certaine.

b) LEUR FREQUENCE.

Elle est diversement appréciée par les différents auteurs et, fait incontestable, elle varie selon les pays et les épidémies, si l'on se réfère aux travaux antérieurs. Elle ne repose d'autre part sur aucun chiffre précis et nous verrons qu'il est impossible de fixer, même approximativement, le pourcentage des cas évoluant vers la cirrhose rapporté au nombre total de cas d'hépatite infectieuse. Maladie à déclaration non obligatoire, la plupart du temps traitée à domicile, de laquelle on ne voit dans les milieux hospitaliers que les formes prolongées ou aggravées, on ne connaît pas le chiffre exact de la morbidité de l'hépatite infectieuse, d'autant plus qu'aux formes ictérogènes classiques s'ajoutent les formes anictériques qui passent la plupart du temps inaperçues.

Cependant, certains auteurs essayèrent d'évaluer la fréquence de cette éventualité en partant de cas d'hépatite infectieuse qu'ils suivirent. D'autres, au contraire, recherchèrent dans les antécédents de cirrhotiques confirmés, un épisode d'hépatite infectieuse plus ou moins éloigné.

Parmi les premiers, nous devons citer Angervall et ses collaborateurs (11) qui étudièrent les hépatites infectieuses mortelles observées pendant une période de 25 ans (1926-1950) dans la ville de Gothembourg. Pendant cette période, et dans la ville seulement, furent rapportés 4.051 cas d'hépatite infectieuse. 141 cas eurent une évolution fatale (56 hommes, 79 femmes, 6 enfants). La mortalité fut de 3,5 %, pourcentage beaucoup plus élevé que celui généralement retrouvé : 0,2 à 0,4 % par Lucke dans les épidémies de la deuxième guerre

mondiale de l'armée américaine, ainsi que par Bjornboe dans les épidémies danoises. Dans les 111 cas étudiés par Angervall sont compris les cas d'atrophie jaune aiguë soit : 39 cas qui évoluèrent vers la mort en moins d'un mois mais dont 6 présentaient à l'autopsie une cirrhose manifeste. 32 cas eurent une évolution d'une durée supérieure à un an et 27 une évolution de 3 mois à 1 an. Il est très difficile de se faire une opinion précise sur les formes anatomocliniques. Elles étaient pour la plupart hépatomégaliques (119 cas) et plus souvent « micro-nodulaires » (59 cas) que macronodulaires (17 cas). 6 cas furent considérés comme des cirrhoses de Laënnec dont 3 eurent une évolution de plusieurs années.

Ainsi on peut considérer que l'hépatite infectieuse évolua vers une cirrhose mortelle dans une proportion de 1.5 % des cas (abstraction faite des cas d'atrophie jaune aiguë, soit 2 % des cas).

Sherlock (221) parmi les 120 cas d'hépatite infectieuse qu'elle suivit par ponction biopsie, découvrit 9 cas de cirrhose.

Bjornboe et Jersild (32) pendant la grande épidémie danoise de 1944-1945 rapportèrent à Copenhague 303 cas d'hépatite chronique dont 97 % chez des femmes ménopausées et dont 37 % furent mortels par atrophie subaiguë, chiffre qui aurait été encore plus élevé, si les malades avaient été suivis plus longtemps.

Tous ces chiffres n'ont qu'une valeur très relative car ils sont rapportés, sauf dans l'étude d'Angervall à un nombre de cas « sélectionnés » et non au nombre total des cas d'hépatite infectieuse.

Nous ne tirons pas de meilleure statistique des études de Bergstrand, Lepehne, Umber, Herxheimer, relatives à l'atrophie « subaiguë » ou « chronique ». Nous ne pouvons pas tenir compte non plus des 76 cas d'hépatite chronique rapportés par Barker, Capps et Allen (19), n'ayant aucun renseignement histologique.

Quant aux auteurs Lucke, T. B. Mallory, Zieve, nous avons vu plus haut qu'ils n'attribuent que très peu de place à l'hépatite épidémique dans l'étiologie des cirrhoses.

En France, Boulet et Mirouze (35) font état de l'important matériel biopsique qu'ils ont recueilli avec le Professeur Cazal : sur 76 cas d'hépatite virale (histologiquement confirmée) 10 fois ils notèrent la présence d'une sclérose suffisante pour leur permettre de parler de cirrhose.

D'autres auteurs, nous avons dit, recherchèrent dans les antécédents des cirrhotiques, une hépatite infectieuse plus ou moins éloignée.

MM. M. Girard, Plauchu, Loisy (105) dans les antécédents de malades présentant une cirrhose d'étiologie inconnue ou un syndrome de Banti, ont fréquemment retrouvé par un interrogatoire soigné, soit une hépatite parfois ancienne, soit la notion d'une épidémie dans l'entourage ou la famille du malade.

Kimball et ses collaborateurs en 1947 (130) analysant 143 cas de cirrhose de Laënnec décompensée, soulèvent deux questions :

1° L'hépatite aiguë épidémique ou des atteintes récidivantes d'hépatite, peuvent-elles jouer un rôle dans le développement de la cirrhose de Laënnec ?

2° Est-ce que l'ictère « récurrent » sur la base du dommage cellulaire hépatique créé par une cirrhose presque établie, influence beaucoup l'évolution de la maladie et l'état pathologique du foie ?

Parmi les 143 cas étudiés par ces auteurs, nous notons :

— sur 57 cas observés de 1936 à 1940, 4 fois un ictère infectieux dans les antécédents.

— sur 86 cas observés de 1941 à 1945, 21 fois une hépatite infectieuse dans les antécédents.

Ratnoff et Patek (200) ne mettent en évidence une hépatite infectieuse dans les antécédents de 356 cirrhotiques que dans 6,5 % des cas seulement.

Bronzini (36) sur 286 cas de cirrhose ne retrouve que 19 fois l'hépatite infectieuse dans les antécédents soit dans 6,6 % des cas.

Howard et Watson (117) évaluent à un chiffre de 15 à 18 % la fréquence de l'hépatite infectieuse dans les antécédents des cirrhotiques (d'après l'étude de 84 cas) chiffre

n'étant que de 7 % chez des malades divers exempts d'affection hépatique (d'après l'étude de 100 malades).

Boulet et Mirouze (35), sur 600 coupes de cirrhoses, retrouvent dans 50 % des cas, une « infiltration inflammatoire » et se demandent s'il s'agit d'un stigmate d'une infection virale antérieure ou d'une infiltration secondaire à la cirrhose.

Chabrol (69) sur un total de 506 observations de cirrhose du foie recueillies en 12 ans, note 145 fois l'existence d'un ictère « révélateur » ou « générateur » soit dans 28,5 % des cas. Il souligne la rareté dans notre pays, des formes atrophiques subaiguës et de la cirrhose de Laënnec post-ictérique à côté de la relative fréquence des « ictères cirrhogènes curables ».

Pour Traissac (230) les formes tardives de cirrhose post-hépatitique seraient plus fréquentes qu'on ne le soupçonne. Il évalue à 45, 55 et même 65 % la fréquence des ictères dans les antécédents des cirrhotiques « à l'endroit desquels on ne peut trouver aucune autre étiologie plausible qu'un ictère qui a pu se produire il y a 5, 10, 15 ans ». D'ailleurs, dit-il « l'absence d'une histoire d'ictère antérieur ne doit pas exclure une hépatite aiguë dans le passé, car des atteintes moyennes, voire anictériques peuvent très bien passer pour des affections diverses rapidement oubliées et non rattachées à la cirrhose postérieure ».

En somme, en face de la diversité et souvent de la discordance des différentes appréciations que nous venons de citer, la fréquence des cirrhoses consécutives à une hépatite infectieuse est très difficile à apprécier. Un fait est certain : elle varie avec les épidémies, certaines étant plus particulièrement « cirrhogènes ». Ainsi, l'épidémie suédoise de 1926-1927, celles d'Europe Centrale pendant et après la guerre de 1914-1918, l'épidémie danoise de 1944-1945, l'épidémie suisse de 1946 payèrent un lourd tribut à l'atrophie subaiguë du foie, alors qu'en France cette forme semble relativement rare ainsi qu'en Amérique où la mortalité de l'hépatite ne doit son chiffre de 0.2 à 0.4 % qu'à l'atrophie jaune aiguë, telle qu'elle a été décrite depuis longtemps par Rokitanski.

c) LEURS CARACTERES.

Les caractères anatomo-cliniques ne confèrent pas à l'hépatite virale cirrhogène une allure spécifique définie. Il en a été décrit de nombreuses formes cliniques et anatomiques. Si l'atrophie subaiguë du foie représente une grande partie des formes décrites, il existe, à côté d'elle, nous le verrons dans le chapitre suivant, des formes hépatomégaliques, des formes hypersplénomégaliques simulant une maladie de Banti, des formes très rapidement évolutives, des formes à évolution lente, des formes regressives. MM. Badon, Vachon (17, 234), individualisent notamment les cirrhoses « méla-ictériques » dans lesquelles la cirrhose fait suite à l'ictère sans régression de ce dernier, et les cirrhoses « post-ictériques » dans lesquelles la cirrhose évolue après rétrocession ou guérison apparente de l'ictère.

En somme, devant la diversité des formes rapportées, il est impossible d'attribuer au processus cirrhogène des caractères cliniques ou anatomocliniques définis. La caractérisation de la cirrhose ne sera possible que sur le plan histopathologique. Badon dans sa thèse (17), M. Vachon et ses collaborateurs (233, 234), ainsi que MM. Sohier et Bénazet (226) et MM. M. Girard et Plauchu (105) ont défini les caractères histologiques des cirrhoses post-ictériques.

Nous devons en retenir les caractères suivants :

- l'absence de stéatose.
- l'extrême richesse en cellules inflammatoires de la sclérose.
- l'hyperplasie kupfférienne.

Ces caractères sont ceux de la cirrhose « virale » en évolution. A un stade tardif il peut être noté un certain degré de stéatose, les caractères inflammatoires peuvent avoir plus ou moins diminué.

Il existe, par ailleurs, de multiples aspects entre les formes très évolutives, les formes à évolution lente, les formes stabilisées. Et cependant, nous rappelons ici la difficulté du foie de réagir de multiples façons à l'agression virale. Tout se résume en :

- une atteinte parenchymateuse,
- une réaction mésenchymateuse inflammatoire.

Si la destruction parenchymateuse est d'emblée très importante, rapide, la réparation parenchymateuse n'ayant pas le temps de s'effectuer, l'affection évolue à la manière d'un ictère grave du type Rokitanski-Frerichs qui n'entre pas dans le cadre de notre étude. Mais si, au contraire, il y a équilibre plus ou moins stable entre la destruction parenchymateuse, la réaction compensatrice de régénération et la réaction mésenchymateuse inflammatoire, l'affection évolue selon des formes anatomo-cliniques diverses suivant que l'un ou l'autre de ces trois éléments prédomine.

d) LEUR DIAGNOSTIC.

Le diagnostic de cirrhose consécutive à une hépatite infectieuse est très difficile à affirmer. Il faudrait pour le porter en toute certitude être sûr de l'étiologie virale de l'ictère, être sûr que la cirrhose ne préexistait pas à l'ictère et voir celle-ci se constituer dans un temps « suffisamment rapproché ». Il faudrait ensuite éliminer toute autre étiologie possible. Nous avons vu précédemment que de telles conditions ne sont jamais remplies toutes en même temps.

D'autre part, nous savons qu'il existe de grandes discordances entre l'aspect anatomique des lésions et le tableau clinique, et que telle forme à symptomatologie peu marquée, voire inexistante, présente des lésions importantes.

La clinique étant souvent en retard sur l'anatomie, sur quoi peut-on se baser pour poser le diagnostic ?

1° Sur la biologie : les réactions de floculation font soupçonner la présence ou l'évolution de la cirrhose. Le test au rouge colloïdal, le test de Mac Lagan et celui de Hanger, reflètent, avons-nous dit, l'état du mésenchyme. Or, nous savons qu'ils sont en général négatifs quand la cirrhose, même importante, ne présente pas un caractère inflammatoire. Ces tests, croyons-nous, traduisent l'inflammation du mésenchyme et ne nous indiquent que les cirrhoses inflammatoires. C'est habituellement le cas des lésions cirrhotiques constatées au décours de l'hépatite infectieuse. Ainsi, la positivité

de ces réaction de floculation nous feront soupçonner l'évolution cirrhogène.

2° Sur l'anatomie pathologique par la pratique de la ponction-biopsie qui, elle, affirme les lésions.

L'appréciation conjuguée de ces deux moyens d'investigation, le second ayant une valeur supérieure au premier, parce que plus objectif, permet de poser le diagnostic de l'évolution cirrhogène.

Malheureusement ces différents moyens n'ont que peu de valeur pour l'établissement du pronostic.

e) LEUR PRONOSTIC.

Ici encore, il existe des défauts de concordance entre le tableau clinique, anatomo-clinique ou anatomique d'une part, et l'évolution ultérieure d'autre part. C'est ainsi que Lepehne en 1928 (146) signale des cas « d'atrophie subaiguë du foie » curables, que Fiessinger (93, 99) rapporte une observation de cirrhose de Mosse-Marchand-Mallory curable... On peut avoir affaire à des formes longtemps latentes mais dont l'évolution se précipitera brusquement vers une grande insuffisance hépatique ou vers une hypertension portale avec toutes ses conséquences dont les moins redoutables ne sont pas les hémorragies digestives cataclysmiques.

Malgré tout, le pronostic reste fonction, dans une certaine mesure:

1° du type anatomoclinique et de l'importance des lésions.

2° des affections qui peuvent se greffer sur le fond cirrhotique : la tuberculose en particulier. M. Marcel Girard (104) objectiva encore récemment la fragilité des cirrhotiques éthyliques en face de l'infection tuberculeuse, faisant garder toute sa valeur à « l'anergie hépatique » de Fiessinger.

L'évolution possible vers un adéno-cancer du foie signalée par Caroli (45), Saladin-Velez (212), Péllissier (188), ajoutée à l'incertitude qui pèse sur la stabilité de ces différentes formes de cirrhose, doivent faire réserver le pronostic.

Il semble d'ailleurs, selon Caroli (45) que la gravité des cirrhoses post-ictériques surclasse celle des cirrhoses alcooliques.

f) LEUR PATHOGENIE.

La pathogénie des cirrhoses « méta-ictériques » n'est pas encore élucidée. S'il n'est guère douteux qu'à leur origine se placent les lésions dégénératives et inflammatoires d'une hépatite à virus, plusieurs théories se présentent à nous pour expliquer la genèse de la cirrhose:

1. — *L'hépatite évolue avec ses lésions propres, parenchymateuses et mésenchymateuses, avec ou sans poussées (rechutes ou récidives) vers la cirrhose.* C'est semble-t-il l'opinion de beaucoup d'auteurs et en particulier de Krarup et Røholm (136), de Damodaran (82), ainsi que des auteurs espagnols Oliver-Pascual, Sanz Ibanez et leurs collaborateurs. L'hypothèse d'une infection virale chronique, avec des périodes de latence et d'exacerbation est soulevée par Karsner (126).

2. — *Le virus de l'hépatite est « relayé » par des germes microbiens, germes intestinaux en particulier, telle est l'opinion de Chabrol (69), de Watson et Hoffbauer (238).* En faveur de cette hypothèse, il y a le fait que l'action thérapeutique de certains antibiotiques, la pénicilline en particulier, est considérée par Chabrol (69) comme évidente.

3. — Selon Karsner (127) *le processus pathogénique pourrait être d'ordre toxique*, le foie endommagé par l'agression virale étant devenu incapable de « détoxiquer » certaines substances peut-être d'origine métabolique.

4. — *La cirrhose est représentée seulement par du tissu fibreux cicatriciel, remplaçant les lésions de nécrose, telle est, semble-t-il l'opinion des auteurs américains F. B. Mallory (159), T. B. Mallory (160).* L'hypothèse de la gêne fonctionnelle hépatique à type de compression des canalicules biliaires entraînant une rétention et de compression des vaisseaux sanguins entraînant une hypertension portale, par cette sclérose purement cicatricielle est soulevée par F. B. Mallory (159).

g) LEUR TRAITEMENT.

Le traitement des cirrhoses « méta-ictériques » a été discuté le 6 juin 1954, aux Assises de Médecine par MM. Cachera, Monges, Chabrol, Mirouze et M. Girard (*).

Deux traitements ont été envisagés particulièrement : la Cortisone et l'A. C. T. H. d'une part, les antibiotiques d'autre part.

En ce qui concerne l'emploi de la cortisone et de l'A.C.T.H.. il n'y a pas une grande homogénéité dans l'appréciation des résultats. Certains auteurs attribuent à la médication la régression des lésions (Evans (90), Lebon (143)). Par contre Cattan et Carasso (55), qui ont traité 4 cas de cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, par la médication cortisonique, n'ont observé qu'une amélioration symptomatique passagère et l'évolution mortelle dans des délais relativement brefs après l'arrêt de la médication, n'a pu être enrayée.

Il semble que l'inconstance des résultats d'une part, et les accidents bien connus de la médication d'autre part, doivent nous inciter à une assez grande prudence.

En ce qui concerne les antibiotiques. auréomycine, terramycine et pénicilline en particulier, ils semblent avoir à leur actif des résultats intéressants [Rumbald (211), Sohler et Bénazet (226), Vachon (234), Badon (17), Cachera (*)], mais cependant inconstants [Cachera, M. Girard (*)]. Par ailleurs des « hépatomégalies méta-ictériques » peuvent très bien rétrocéder sans l'adjuvant des antibiotiques (M. Girard).

Chabrol (*) pense que l'hypertrophie hépatique est la condition première du succès de la mycothérapie dans les cirrhoses avec ictère et que celle-ci est vouée à l'échec si le foie est atrophie.

Malgré tout, en face de la menace d'une cirrhose au décours d'une hépatite infectieuse, l'indication des antibiotiques doit être posée.

(*) Cf. n° Assises de Médecine, juillet 1954.

III. — LES DIFFÉRENTES FORMES DÉCRITES

A. — L'ATROPHIE SUBAIGUE DU FOIE ET LA CIRRHOSE DE MOSSE-MARCHAND-M'ALLORY

I. - L'atrophie subaiguë du foie. - Cette forme fut étudiée par les auteurs allemands Umber (231), Herxheimer (114), Lepehne (145, 146) après la guerre de 1914-1918, puis par le Suédois Bergstrand (29), entre 1926 et 1930. Elle doit être regardée comme une forme « dégradée » de l'atrophie jaune aiguë dont l'évolution plus lente laisse au tissu conjonctif le temps de se développer. Elle fut étudiée par Delort (83), dans sa thèse sur les « cirrhoses atrophiques subaiguës » en 1938.

L'étiologie de cette forme est, disait Lepehne en 1928 (146), la même que celle de l'atrophie jaune aiguë. Malgré tout, sous cette dénomination furent rassemblées des observations d'étiologies très diverses : infectieuses et toxiques en particulier et même des poussées ictéro-ascitiques greffées sur un fond cirrhotique préexistant. Cependant les observations de Lepehne (145, 146) et de Bergstrand (29) rapportées sous les noms d'atrophie subaiguë, subchronique ou chronique du foie semblent démontrer que l'étiologie peut être en particulier une hépatite virale.

Par ailleurs, des observations d'atrophie subaiguë du foie ont été rapportées sous des noms différents :

- « Atrophie subchronique du foie » (Herzheimer).
- « Cirrhose aiguë » (Reiche).
- « Cirrhose cicatricielle aiguë » (Fiessinger).
- « Cirrhose atrophique subaiguë » (Villaret, Justin-Besançon, Delort).
- « Ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie » (Chiray et Albot).

- « Toxic cirrhosis » (F. B. Mallory).
- « Atrophie jaune aiguë guérie » (Wilson et Goodpasture).
- « Cirrhose post-nécrotique » (Karsner).
- « Cirrhose à gros nodules » ou « hyperplasie nodulaire multiple » (Marchand, Smetana).
- « Post-necrotic scarring » (Himsworth).
- « Cirrhose multilobulaire », « post collapse cirrhosis » (Popper).
- « Cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory » (Fiessinger).
- « Hépatite raréfiante subaiguë (Benelli).
- « Scléro-hépatite » (Cazal).
- « Subacute hepatitis », « recurrent hepatitis » (Ducci).

Il se range encore, sous ces nombreuses dénominations, des observations d'étiologies diverses, mais il nous suffit de savoir que l'hépatite virale figure parmi celles-ci.

Cette forme fut observée de façon courante pendant les épidémies d'ictère qui sévirent en Europe Centrale et dans les pays scandinaves, sans que nous n'ayons pu cependant en évaluer la fréquence exacte. Parmi les 303 cas d'hépatite chronique que Bjorneboe et Jersild (32) observèrent pendant l'épidémie danoise de 1944-1945, 37 % évoluèrent vers la mort par atrophie subaiguë du foie.

— *Au point de vue clinique*, l'évolution de l'atrophie subaiguë est progressive à partir de l'ictère, s'étalant sur plusieurs mois, voire des années (F. B. Mallory, T. B. Mallory). Elle fait suite à l'ictère sans régression de celui-ci dans les cas les plus aigus, mais peut évoluer après une guérison apparente de celui-ci de courte durée, en général, mais pouvant cependant être longue (Sheldon et James). Elle aboutit à un coma hépatique ou à une hypertension portale. Les formes avec ascite et œdèmes semblent relativement fréquentes. La guérison est possible, signalée en 1928, par Lepehne (146). Cet auteur signalait la guérison de cas d'atrophie subaiguë qu'il avait suivis et dont l'atrophie hépatique avait été confirmée par une laparatomie. Nous sommes cependant en droit de nous demander s'il ne s'agissait pas là, d'une évolution retardée.

— *Au point de vue anatomo-pathologique.*

Macroscopiquement le foie est petit, d'aspect « macro-nodulaire » mais pas toujours, puisque Bergstrand décrivait une forme « granuleuse » et que dans l'observation de Benelli (27) il était « régulier, non lisse ».

Microscopiquement la disposition anarchique de la sclérose en est la caractéristique essentielle.

En Amérique, les anatomopathologistes Smetana, Keller, Dubin (225) étudient cette forme dans le groupe des lésions consécutives à l'hépatite virale, sans admettre cependant, d'une façon formelle l'hépatite dans la genèse de la cirrhose « post-nécrotique ». Ils sont cependant persuadés que « si une cirrhose devait être la conséquence d'une hépatite virale, elle serait probablement de ce type ». Se préoccupant surtout de l'anatomie pathologique, ils font de cette cirrhose, une cirrhose « à gros nodules » et l'opposent à la « cirrhose micronodulaire » qu'est la cirrhose portale de Laënnec.

Ils insistent sur le fait que dans la cirrhose post-nécrotique, on peut individualiser à l'intérieur des nodules comprenant souvent plusieurs lobules, un parenchyme et des espaces portes relativement normaux avec présence de la veine centrolobulaire en position normale. La sclérose est riche en néo-calicules biliaires et infiltrée de cellules inflammatoires. Ils font de la disposition anarchique de la sclérose le caractère essentiel de cette cirrhose. Il est souvent difficile, disent-ils, avec le seul matériel biopsique (c'est-à-dire le petit cylindre de tissu hépatique retiré par ponction biopsie) de faire la distinction entre la cirrhose post-nécrotique et la cirrhose portale de Laënnec. Si l'on peut voir en position normale une veine centrolobulaire, ils estiment devoir prendre en considération l'éventualité d'une cirrhose post-nécrotique.

Ainsi, le cadre de l'atrophie subaiguë ou subchronique du foie est-il assez mal délimité. Ce fut la raison pour laquelle Fiessinger individualisa au milieu de celui-ci, une forme anatomo-clinique très précise qu'il appela cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

2. — La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory.

Cette forme fut individualisée sous cette dénomination par Fiessinger et Bastin en 1944 (93, 99) et correspond à une forme anatomo-clinique précise caractérisée par :

1° Une évolution clinique en deux étapes : la première ictérique, la seconde cirrhotique ascito-œdémateuse, séparées par un intervalle « rapproché et suffisant » afin de pouvoir considérer valablement l'hépatite de l'ictère comme la cause de la cirrhose et éliminer de ce fait les poussées ictéro-ascitiques des cirrhoses banales ainsi que les ictères révélateurs d'une cirrhose latente.

2° Une évolution anatomique consistant, après un stade initial d'hépatomégalie, en une atrophie progressive de l'organe hépatique aboutissant à une cirrhose atrophique à gros nodules.

Fiessinger fonda son étude sur les observations de Mossé (1879), de Marchand (1895) et sur la description anatomique de la « toxic-cirrhosis » de F. B. Mallory (1911).

L'ÉVOLUTION CLINIQUE.

L'étape ictérique. — Le début ne présente aucun caractère spécial. Il est progressif et constitué de troubles digestifs, d'asthénie avec apparition progressive de l'ictère. C'est un ictère jaune franc d'intensité variable, avec hyperbilirubinémie et cholalurie. Les selles sont décolorées. La température est normale ou subfébrile ne dépassant pas 38°5. Il peut exister des crises douloureuses abdominales s'irradiant vers l'épaule droite mais ne présentant jamais la violence des coliques hépatiques. Elles peuvent faire penser cependant à des manifestations lithiasiques. Comme dans l'atrophie jaune aiguë, elles traduisent l'évolution de l'hépatite dégénérative. Le foie, au début est hypertrophié puis diminue progressivement de volume. La rate est le plus souvent hypertrophiée. L'examen des éléments figurés du sang révèle souvent une hyperleucocytose.

L'étape ascitique. — Elle apparaît de 2 à 6 mois après le début, alors que l'ictère a diminué ou non en intensité et

que le foie s'est plus ou moins atrophié. L'ascite est d'importance variable, peut être très abondante, d'aspect louche ou citrin. En même temps, apparaissent des oedèmes des membres inférieurs et des lombes. La circulation collatérale fait le plus souvent défaut. Une tendance aux hémorragies peut être observée. L'exploration fonctionnelle du foie témoigne en faveur d'une insuffisance hépatique : élévation proximale puis étalée en échelons des concentrations galactosuriques fractionnées.

Puis en quelques semaines la cachexie devient extrême et le malade meurt dans un coma hépatique, souvent après les accidents nerveux de la grande insuffisance hépatique.

La durée totale de la maladie fut de 8 semaines pour le malade de Mossé qui présenta l'évolution la plus rapide. Elle fut de 6 mois pour le malade de Marchand et l'observation n° 1 de Fiessinger. L'évolution de la maladie n'est pas toujours mortelle et Fiessinger rapporte une observation curable (observation n° 2 de Fiessinger). La durée fut alors de 13 mois. Fiessinger pense, ainsi que F. B. Mallory, Pratt et Stengel, Judd et Beaver, T. B. Mallory que la maladie peut évoluer d'une façon discontinue expliquant une durée plus longue de l'affection.

LES LÉSIONS ANATOMIQUES.

A l'examen macroscopique, le foie est généralement atrophié, pesant souvent moins de 800 g. (Il pesait cependant 1.900 g. dans l'observation de Mossé et 1.600 g. dans celle de Chiray, Albot et Bouvrain (76)). Il est très irrégulier et présente à sa surface des nodules dont les dimensions vont de celles d'un pois à celles d'une cerise. A la coupe, il est de consistance ferme et sa couleur va du jaune au roux plus ou moins verdâtre,

L'examen histologique révèle des lésions de deux types, de dégénérescence parenchymateuse d'une part, et de sclérose d'autre part. La dégénérescence cellulaire est homogène, atrophique, avec pycnose du noyau ou dégénérescence graisseuse. Elle est centro-lobulaire ou périportale expliquant les

mêmes localisations des lésions de sclérose qui se présentent alors comme de véritables cicatrices centro-lobulaires ou périportales. Cette sclérose est rapide et progressive, constituée de cellules jeunes lymphoconjonctives ou fibroblastiques avec une densité collagène variable. Les lobules sont plus ou moins disloqués et il peut exister des figures d'hyperplasie compensatrice (phénomène de lysoplasie de Fiessinger).

Cette coexistence de dégénérescence et de sclérose fit dire à G. Albot : « C'est ce qui donne aux lésions cet aspect de destruction anarchique caractéristique ». La densité scléreuse, son extension, sa disposition diffuse plus ou moins étendue sont fonction de la durée d'évolution de la maladie. Toutefois, elle ne prend jamais l'aspect annulaire de la cirrhose de Laënnec. C'est en somme ce que Fiessinger dénommait en 1929 : « cirrhose cicatricielle aiguë ». (95).

C'est ainsi qu'il faut comprendre cette entité anatomo-clinique qu'est la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. Son étiologie est variable, et peut relever de toutes les causes d'ictères : toxiques et infectieuses en particulier. Son pronostic ne peut être, dit Fiessinger, « formulé qu'à la fin de la maladie ». En effet, il publie 2 observations : l'une mortelle, l'autre curable. Il donne cependant un argument en faveur d'un pronostic sombre : l'atrophie progressive du foie ou selon l'expression de Fiessinger « la régression de l'hypertrophie ».

Nous présentons ci-dessous le résumé des 2 observations ayant servi de base à l'individualisation de ce syndrome.

Observation de Mossé :

Un homme de 44 ans présenta dans un premier temps un ictère de type catarrhal bénin qui évolua vers la guérison clinique après une durée de 5 à 6 semaines. Après quelques jours de guérison, survint une rechute de l'ictère s'accompagnant de signes plus intenses que lors de la première poussée ictérique : anorexie complète, asthénie importante, épistaxis abondante. Puis apparurent assez rapidement des oedèmes des membres inférieurs et de l'ascite avec une légère circulation collatérale, une prostration de plus en plus marquée qui fit place à un coma

précédé d'un délire d'action important. La mort survint dans un tableau de coma hyperthermique. La deuxième phase de la maladie n'avait duré qu'une dizaine de jours.

L'autopsie permit de confirmer l'existence de l'ascite et de vérifier l'intégrité des voies biliaires. La rate pesait 270 g., le foie 1.900 g. Ce dernier, de consistance assez résistante, de coloration jaune verdâtre, présentait à sa surface de petites saillies. Son aspect macroscopique rappelait, d'après Mossé, celui des cirhoses biliaires mais il ne ressemblait pas au foie de la cirrhose hypertrophique. A l'examen histologique, ce qui dominait, était la production d'un tissu conjonctif, sur bien des points encore à la période embryonnaire avec disparition des cellules hépatiques : celles-ci ayant subi des altérations variables, les unes étant infiltrées de pigments ou granuleuses, ou en dégénérescence granulo-graisseuse ; en d'autres points, les cellules avaient complètement disparu, c'était à peine si l'on en voyait une ou deux et le stroma du lobule n'était pas altéré. Enfin, en d'autres points, le tissu conjonctif envahissait le nodule presque entièrement et les cellules avaient en grande partie disparu « étouffées par la marche envahissante du tissu conjonctif ».

Observation de Marchand :

Atrophie aiguë évoluant vers une hyperplasie nodulaire multiple. Une femme de 28 ans présenta un ictère prolongé qui dura six mois pour se terminer fatalement dans un tableau d'ascite abondante et d'œdème. Rien dans les antécédents de la malade ne faisait soupçonner un dommage hépatique antérieur, l'éthylisme était en particulier éliminé formellement. Les lésions hépatiques semblaient bien avoir comme cause l'ictère qui, d'ailleurs, était d'intensité moyenne.

L'autopsie devait permettre de constater l'atrophie du foie qui ne pesait que 1.240 g. Il était très déformé par de profondes incisures et des bosselures du volume d'un pois à celui d'une cerise, les plus grosses étant formées de la confluence de plus petites. Ces saillies étaient de teinte jaune rougeâtre alors qu'entre elles le parenchyme était de teinte franchement rouge. A l'examen histologique, les nodules furent identifiées à des nodules d'hyperplasie parenchymateuse : le tissu rouge interstitiel était du tissu conjonctif richement vascularisé, riche en cellules et en néocanalicules biliaires.

Entrent dans le cadre de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory : l'observation de Chiray, Albot, Bouvrain (76), l'observation n° 10 de la thèse de Delort (83), 2 observations de Caroli (45) que nous retrouvons dans la thèse de Saladin-Velez (212), les cas de « recurrent hepatitis » de Ducci (83). Pour ce dernier auteur, l'évolution clinique se fait en deux temps, séparés par une période de guérison apparente, comme dans la description de Fiessinger. Le foie présente macroscopiquement de nombreux nodules d'hyperplasie, « comme dans la cirrhose de Marchand ». Histologiquement : pas de lobulation définie, les nodules correspondent à la régénération des zones nécrosées se moulant sur les zones cicatricielles. Plus près de nous, Cattan (55) présente 4 observations de ce syndrome qu'il tenta de traiter par la cortisone.

La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory mérite-t-elle son individualisation au milieu des nombreux cas d'atrophie subaiguë du foie ?

En 1950, Olmer et Casanova (183), en publiant une observation, font la critique de son individualisation. Parmi les critères, le plus important, apportant sa signature à la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, qui est la régression de l'hypertrophie hépatique primitive aboutissant à une atrophie terminale n'apparaît pas comme constant. L'atrophie terminale manquait dans le cas de Mossé et dans celui de Chiray et Albot. Quant à la valeur pronostique de la régression de l'hypertrophie hépatique, elle est mise en doute également par Olmer et Casanova, l'évolution mortelle de la maladie s'étant faite sans régression de l'hépatomégalie, dans leur observation. Ainsi, l'inconstance d'un signe aussi fondamental nuit à la personnalité clinique du syndrome. Quant au critère évolutif, il est également mis en doute par ces mêmes auteurs, le fait que la cirrhose succède à l'hépatite dans un temps « rapproché et suffisant », ne permettant pas d'une façon absolue d'éliminer les « ictères révélateurs aggravants » n'entrant pas, par définition, dans le cadre de cette cirrhose, et par là

même d'affirmer « l'ictère précurseur aggravé » qu'elle est en réalité. La question ne peut être tranchée qu'avec l'aide de la ponction-biopsie qui, seule, permet de différencier l'ictère révélateur de l'ictère générateur. Pour Olmer et Casanova un tel syndrome ne peut s'affirmer que dans les cas où l'examen histologique est « possible, suffisant et formel ».

Malgré cela, la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory mérite de conserver son individualité, c'est-à-dire : au point de vue clinique, ictère puis cirrhose ascitique, au point de vue anatomique, hépatomégalie initiale regressant par la suite, n'aboutissant pas toujours à un foie très petit mais constamment à un foie d'aspect « macronodulaire » et dont l'examen histologique révèle une sclérose de distribution très anarchique et non régulièrement annulaire.

Ainsi, la forme décrite en Amérique sous le nom de cirrhose post-nécrotique, présente les caractères anatomiques de la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, sans en avoir obligatoirement les caractères cliniques. Nous faisons ici allusion aux observations de Sheldon et James (219) de cirrhose post-nécrotique pouvant se manifester des années après l'hépatite initiale et évoluer dans un tableau de cirrhose de Laënnec décomposée.

B. — LA CIRRHOSE DE TYPE LAENNEC POST-ICTERIQUE

Ayant donné de la cirrhose une définition purement anatomique, nous entendrons par cirrhose de Laënnec, la cirrhose dite « portale ». Nous emprunterons les critères histologiques de la cirrhose portale aux travaux des anatomopathologistes américains Smetana, Keller et Dubin (225). Précisons que cette cirrhose répond aux dénominations diverses suivantes : « cirrhose monolobulaire » (Smetana), « Diffuse septal cirrhosis » (Popper), « diffuse cirrhosis », « granular cirrhosis », « unilobular cirrhosis », « diffuse hepatic fibrosis » (Himsworth), « atrophic cirrhosis » (Smetana).

Dans la cirrhose portale complètement développée, le foie

entier est transformé en un organe micronodulaire composé de nombreux petits pseudo-lobules. Elle est une maladie hépatique diffuse évoluant sur la totalité du parenchyme et des espaces portes d'une manière absolument uniforme. Dans les espaces portes et à la périphérie des pseudo-lobules, on note la présence de nombreux canalicules biliaires et une augmentation du tissu collagène. Les veines centro-lobulaires sont en position anormale ou ne peuvent être mises en évidence dans de nombreux pseudo-lobules. Dans les dernières phases de la maladie, on peut observer de larges zones de destruction du parenchyme hépatique, dans lesquelles persistent seulement du tissu fibreux et des néo-canalicules biliaires. Mais quand elles existent, ces dernières lésions ne sont pas prédominantes et la cirrhose ne doit pas être prise pour une « cirrhose post-nécrotique » (cirrhose à gros nodules).

La cirrhose de Laënnec post-ictérique existe-t-elle ? Des cas en ont été rapportés par différents auteurs et en particulier par Krarup et Roholm (136), Damodaran (82), et Chabrol (69). Son existence est considérée comme certaine par beaucoup d'auteurs. Badon, dans sa thèse (17), classe la cirrhose de Laënnec post-ictérique dans les formes chroniques à évolution ascitique. Le professeur Monges et A. Monges déclaraient récemment aux Assises françaises de Médecine (171), en parlant de la cirrhose de Laënnec méta-ictérique : « il ne semble pas que l'on puisse nier l'existence de ces cirrhose portales méta-ictériques. On a pu à plusieurs reprises, démontrer par des ponctions-biopsies l'évolution lente d'hépatites infectieuses pures vers la cirrhose de Laënnec adulte, en dehors de tout facteur cirroghène associé. Jusqu'au terme de leur maladie, ces sujets conservent d'ailleurs des stigmates anatomiques de leur hépatite épidémique, sous forme de foyers d'hyperplasie parenchymateuse sur lesquels Chabrol a insisté dès 1932 ». Malgré tout, si Krarup et Roholm purent suivre par ponctions-biopsies l'évolution de plusieurs cas d'hépatite infectieuse vers une cirrhose du type Laënnec, observant toutes les transitions entre l'une et l'autre, les observations en France en sont très rares puisque

nous n'en connaissons pas d'autres que celles de Chabrol, Fallot et Lapresle (69). Pour Chabrol, les cas d'ictère cirrhogène curable seraient relativement fréquents en France, alors que les observations d'atrophie subaiguë du foie et de cirrhose de Laënnec méta-ictérique « semblent échapper aux vagues d'assaut de l'épidémicité. »

Damodaran (82), au contraire, observe ses cas de cirrhose portale au milieu des épidémies d'ictère et assure que la coexistence des deux n'est pas une coïncidence fortuite, mais que la cirrhose portale est bien liée à l'hépatite antérieure. Il conçoit d'ailleurs comme suit la genèse de la cirrhose portale à partir des lésions de l'hépatite aiguë : « Comme l'architecture lobulaire est altérée au cours de l'évolution de l'hépatite infectieuse, du tissu fibreux se développe irrégulièrement quand la guérison survient, sans respecter l'architecture lobulaire normale. Il encercle donc de multiples lobules aussi bien que des portions de lobules, donnant l'aspect de la cirrhose portale ».

Cette cirrhose portale, d'après les études de Krarup et Roholm, *peut se constituer très rapidement après l'épisode d'hépatite aiguë*, et c'est ainsi que dans leur observation n° 1 ils nous mettent en présence d'une cirrhose de Laënnec un mois après le début de l'ictère. Mais elle peut se manifester aussi, cliniquement surtout, seulement des mois et même des années après l'épisode aigu d'hépatite (Krarup et Roholm). Cachin (40) émet des doutes en ce qui concerne l'évolution d'une cirrhose portale « amorcée » par une hépatite en apparence guérie. De même, Zieve (243) et Patek (186) n'admettent pas l'évolution d'une telle forme de cirrhose après une hépatite infectieuse, alors que ce dernier auteur admet l'existence de la cirrhose post-nécrotique et de la cirrhose cholangiolitique post-hépatitique.

Sheila Sherlock (221) rapproche de la cirrhose de Laënnec les formes de « cirrhose post-hépatitique » qu'elle observe. Ses observations sont éliminées du cadre de la cirrhose portale par Zieve et ses collaborateurs (243) qui pensent avoir identifié d'après les microphotographies de Sherlock une

cirrhose post-nécrotique. Quoi qu'il en soit, Sherlock n'identifie pas ses observations à la cirrhose de Laënnec, mais se contente de dire: « quoiqu'il puisse exister quelques différences dans le détail histologique des foies de la présente série et ceux de la cirrhose de Laënnec classique, il ne semble pas douteux que les deux processus peuvent se terminer dans un même tableau clinique ». Nous ne pouvons ainsi faire entrer les observations de Sherlock dans le cadre de la cirrhose portale.

Ainsi, après les témoignages de Krarup et Roholm, Damodaran, Chabrol, Monges, il paraît vraisemblable d'accepter l'existence de la cirrhose portale méta-ictérique.

C. — LA MALADIE DE HANOT

Cette maladie, individualisée pour la première fois par Victor Hanot, en 1876 (111) se vit par la suite consacrer la monographie de Hanot en 1892 (112) puis le travail de Kiener en 1893. L'évolution des idées en ce qui concerne cette maladie est remarquablement tracée dans le mémoire d'Albot et Brouet (6,7). La maladie, confondue longtemps avec les cirrhoses biliaires, fut réhabilitée en 1942 par Albot et Brouet. Après sa réhabilitation, de nombreux auteurs lui consacrèrent des travaux et notamment Giraud et Cazal (108), Chabrol et Fallot (67), Cattan, Frumusan et Cousin (53), Poursines, Poinso et Mathieu (197), Froelich et Tverdy (101). Cette maladie possède une autonomie certaine que nous essayerons de préciser. Il ne nous appartient pas, dans cette étude, de présenter une question complète de la maladie de Hanot, renvoyant pour cela au mémoire d'Albot et Brouet. Nous brosserons seulement le tableau de cette entité morbide si bien définie aujourd'hui quant à sa « triade » classique anatomo-bio-clinique, mais imprécise quant à son étiologie et sa pathogénie.

Nous devons concevoir la maladie de Hanot comme une entité définie:

- 1° Cliniquement, par une hépatosplénomégalie avec ictère chronique.

2° Biologiquement, par l'absence de troubles de la galactopexie et du métabolisme de l'eau.

3° Anatomiquement, par des lésions d'hépatite mésenchymateuse.

1° CLINIQUE. — Laissons à Hanot lui-même le soin de décrire l'évolution clinique de la maladie: « C'est d'ordinaire chez un homme jeune de vingt à trente ans, d'aspect chétif assez souvent, que la maladie éclate. Un ictère survient, s'accuse de plus en plus, persiste, accompagné de douleurs dans la région de l'hypochondre droit, douleur sourde, exagérée par la pression, qui paraît et disparaît, mais n'atteint jamais l'intensité ordinaire des coliques hépatiques. A ce phénomène s'ajoutent un peu de fièvre, de l'anorexie, un certain degré de perte de forces. Au bout de quelque temps, le malaise général, les sensations pénibles dans l'hypochondre cessent peu à peu complètement; l'ictère n'a que diminué. Un peu après, nouvelle poussée d'hépatalgie avec augmentation de l'ictère et nouveau malaise général; puis nouvelle accalmie, l'ictère persistant toujours d'ailleurs avec les mêmes variations. Ces alternatives continuent à se reproduire avec des intervalles variables. Bientôt, un nouveau symptôme s'accuse: l'abdomen a insensiblement augmenté de volume, a pris maintenant des proportions vraiment considérables, très gênantes pour le malade, qui ne peut plus se livrer qu'avec peine à ses occupations. On reconnaît alors que l'augmentation du volume du ventre est due non pas à une ascite, mais à une tumeur qui a envahi non seulement tout l'hypochondre droit et le creux épigastrique, mais encore le flanc droit et une partie de la fosse iliaque du même côté. Cette tumeur est très dure au toucher, assez régulière à sa surface, plus ou moins douloureuse, principalement à la pression, à divers moments. Cependant, en dehors des crises dont il a été parlé plus haut, et qui, quelquefois sont séparées par des intervalles de 6 à 8 mois, l'état général reste bon; il n'y a pas d'amaigrissement, les forces diminuent peu. L'ictère n'a pas disparu un seul instant et reste toujours assez marqué. Ce n'est guère que quatre, cinq, six, sept ans après le début de la maladie que la cachexie commence à

se montrer. Le malade maigrit, perd insensiblement les forces et l'appétit; la tuméfaction hépatique diminue à peine et dépasse jusqu'au bout le volume ordinaire de l'organe; l'ascite manque ou peu s'en faut; on n'observe pas non plus de développement anormal des veines sous-cutanées abdominales. Puis le trouble de nutrition va en augmentant, les poumons s'engouent, la peau se couvre de pétéchies; l'ictère devient verdâtre, la maigreur est squelettique. Des hémorragies stomacales et intestinales surviennent; le malade tombe dans le coma et ne tarde pas à succomber. »

Albot et Brouet devaient insister, à la période de début, sur la fièvre contemporaine de l'ictère, sur les douleurs et sur la possibilité d'une mélanodermie précoce. Giraud et Cazal voyaient dans la teinte des téguments un mélange d'ictère et de mélanodermie.

A la période d'état, le tableau clinique apparaît complet avec:

- un ictère franc chronique avec mélanodermie,
- une hépatosplénomégalie,
- des adénopathies plus ou moins importantes,
- des urines acajou et des selles non décolorées en général,
- l'absence constante d'ascite, de circulation collatérale et d'œdème.

L'évolution s'effectue par poussées fébriles successives plus ou moins éloignées les unes des autres, comme le décrivait Hanot.

La durée de l'évolution peut être très longue (30 ans dans un cas de Schachmann) mais est en moyenne de 2 à 10 ans.

2° BIOLOGIE. — Les diverses fonctions hépatiques semblaient déjà respectées à Hanot. Aujourd'hui, nous possédons de meilleures méthodes d'investigation biologique, et il nous apparaît en effet, que la plupart des fonctions hépatiques ne sont que peu ou pas altérées. L'épreuve de la galactosurie provoquée est notamment normale. La fonction azotée ne montre qu'une déficience légère au moment des poussées. Seule la fonction biliaire est touchée. On note une hyperbi-

lirubinémie. Hanot parlait de « diabète biliaire ». L'étude des éléments figurés du sang ne révèle qu'une leucocytose modérée (15.000 à 20.000) avec polynucléose.

3° ANATOMIE PATHOLOGIQUE. — En 1929, Albot affirme avec Fiessinger et Olivier (94) l'existence d'une hépatite parenchymateuse. Il revient sur cette opinion, et en 1936, dans sa classification des cirrhoses (4), il classe la maladie de Hanot parmi les hépatites mésenchymateuses, à côté de la cirrhose ictéro-pigmentaire xanthomateuse de Fiessinger et Merklen, des maladies de Gaucher, de Niemann-Pick. En 1942, Albot et Brouet insistent sur le fait que la maladie ne doit pas être considérée comme une cirrhose et qu'elle est même davantage qu'une hépatite mésenchymateuse: c'est une maladie générale du système réticulo-histiocytaire. Kiener, par ailleurs, affirmait en 1893 déjà, qu'il ne s'agissait pas d'une cirrhose. Dans leur classification pathogénique des cirrhoses, MM. M. Girard (105) et ses collaborateurs la considèrent comme une cirrhose à début mésenchymateux; la même opinion est exprimée par MM. J. F. Martin, Mallet-Guy, Féroldi et Eicholz (166).

a) *Les lésions hépatiques au cours de l'évolution de la maladie de Hanot.*

L'aspect histologique est caractéristique :

— La structure lobulaire est conservée. Le parenchyme conserve un aspect normal. On note cependant une surcharge en pigments biliaires.

— On note la présence d'une sclérose pericellulaire : c'est une « réticulose fibrillaire » dont la distribution est alors plus diffuse qu'insulaire, infiltrée d'éléments inflammatoires.

— La présence d'ilots lympho-conjonctifs le plus souvent en bordure des espaces portes est caractéristique.

— Les sinus sont dilatés et les cellules de Kupffer hyperplasiées. *Cette hyperplasie des cellules de Kupffer est considérable et représente avec la réticulose fibrillaire le caractère histologique le plus remarquable de la maladie de Hanot.*

— On note la présence de nombreux néocanalicules biliaires.

b) Les lésions hépatiques à l'autopsie. — Macroscopiquement, le foie est très hypertrophié (il pesait 4.600 gr. dans une observation de Albot et Brouet). Il est dur à la coupe. Les phénomènes de périhépatite sont intenses.

L'examen histologique révèle une sclérose diffuse péricellulaire et une cirrhose annulaire. La sclérose est plus importante dans la région sous-capsulaire où elle encercle des îlots de cellules hépatiques donnant l'aspect de néocanalicules biliaires. Les signes inflammatoires ont disparu. Il n'existe pas d'hyperplasie nodulaire.

Si personne ne discute l'entité anatomo-bio-clinique qu'est la maladie de Hanot, il n'en est pas de même de son étiologie et de sa pathogénie. Certains auteurs comme Albot et Brouet se refusent à appliquer le terme de cirrhose à cette maladie. D'autres, comme Poursines, Poinso et Mathieu, considèrent que le foie de la maladie de Hanot, dans sa phase terminale est très peu différent de celui des autres cirrhoses hépatiques. Frœlich et Tverdy pensent que les caractères morphologiques du foie au cours de la maladie peuvent s'estomper et que l'aspect terminal peut se rapprocher de celui de la cirrhose de Laënnec. Pour nous également, qui utilisons le terme de cirrhose dans un sens essentiellement anatomique, la maladie de Hanot répond à notre conception de la cirrhose.

Hanot élimine toute étiologie précise, il note seulement que l'affection survient chez l'homme jeune. Albot et Brouet éliminent successivement de l'étiologie de la maladie de Hanot : la syphilis, la tuberculose, l'alcoolisme, la lithiase biliaire, l'angiocholite, le paludisme.

Frœlich (101) élimine formellement les infections des voies biliaires et affirme que l'on ne doit pas confondre la cirrhose de la maladie de Hanot avec la cirrhose biliaire angiocholitique. Seule est à noter, la fréquence des antécédents entérocolitiques de nature imprécise en général, sauf

dans un cas où une amibiase intestinale fut confirmée (Albot et Brouet).

C'est en 1948, alors que l'hypothèse du pouvoir cirrhogène du virus de l'hépatite infectieuse est devenue d'actualité, que le Professeur Chabrol se demande si l'ictère épidémique peut engendrer la maladie de Hanot (67). Il pense après Chauffard qu'à un processus aussi spécifique que la maladie de Hanot doivent correspondre une étiologie et un processus pathogéniques aussi spécifiques.

Pourquoi envisager le rôle du virus de l'hépatite dans l'étiologie de la maladie de Hanot ?

En France, selon Chabrol, l'hépatite épidémique peut momentanément prendre l'aspect clinique de la maladie de Hanot (67) et particulièrement dans sa forme à rechute qu'il décrit en 1942 avec Sallet et Tréteau (62). Ces auteurs observèrent 8 cas d'hépatite épidémique, qui, après l'évolution apparemment bénigne d'une première atteinte ictérique, présentèrent une rechute de l'ictère avec ou sans fièvre, beaucoup plus intense que l'atteinte initiale et s'accompagnant d'une hépatosplénomégalie importante. La spirochétose ictéro-hémorragique fut éliminée dans tous les cas par séro-diagnostic. Il s'agissait donc d'une rechute d'hépatite avec hépatosplénomégalie; l'hypothèse d'une maladie de Hanot fut envisagée dans un cas et la présence d'adénopathies fut même notée. Au point de vue biologique ces formes offrent également une analogie certaine avec la maladie de Hanot.

Quant à l'histologie de la glande hépatique, elle apporte elle aussi, disent Chabrol et Fallot, un trait d'union entre les deux affections. Ils rapportent notamment qu'au lendemain des grandes épidémies d'ictère qui ont sévi dans les pays d'Europe Centrale et dans les pays Anglo-Saxons, on considérait comme fondamentales « l'infiltration séreuse » et l'inflammation interstitielle et plutôt comme une lésion accessoire la dégénérescence parenchymateuse. Cette atteinte prédominante du mésenchyme fut notée, par ailleurs, par Eppinger et par Watson (238, 239). C'est aussi l'opinion de Bénazet (26) que la réaction inflammatoire mésenchyma-

teuse prédomine sur les altérations parenchymateuses au cours de l'hépatite infectieuse bénigne.

Chabrol pense qu'une hépatite infectieuse peut révéler une cirrhose hépatosplénique, latente jusqu'alors (ictère révélateur), mais l'ictère peut précéder aussi la cirrhose et il rapporte deux observations pour lesquelles il se demande si le virus de l'hépatite infectieuse n'est pas générateur de la cirrhose (67). Cependant, se basant sur l'efficacité de la mycothérapie sur les poussées de la maladie, il envisage l'action secondaire de germes microbiens et en particulier des germes intestinaux, qui viendraient relayer le virus dans la genèse de la cirrhose.

Caroli admet l'évolution de l'hépatite ictérogène vers la maladie de Hanot (51). Quant à Cachin, il considère comme très rare l'évolution après une hépatite infectieuse d'une cirrhose hypertrophique parfois splénomégalique pouvant réaliser le tableau de la maladie de Hanot. Pour lui, comme pour Chabrol d'ailleurs, il s'agirait le plus souvent d'une hépatite infectieuse greffée sur une cirrhose hépatosplénique plus ou moins latente.

A l'étranger, Watson et Hoffbauer en 1946 (238) démontrent la transition entre « l'hépatite cholangiolitique » et la « cirrhose cholangiolitique » qu'ils identifient à la maladie de Hanot. Ils relatent l'existence « bien connue » des attaques multiples d'ictère sporadique ou épidémique et admettent l'étiologie virale de cette « cirrhose cholangiolitique » qui semble correspondre anatomocliniquement à la maladie de Hanot. Dans l'observation n° 8 de Watson et Hoffbauer (238) l'évolution dura 34 ans après l'épisode aigu initial d'hépatite. Le foie pesait 3050 gr. Une sœur de la malade avait en même temps contracté une hépatite ictérogène dont elle avait guéri complètement, sans récurrence.

Eppinger (89) précise qu'en dehors des cas classiques d'hépatite aiguë, qui guérissent en quelques semaines, il existe des cas où l'ictère persiste et prend au bout de six mois ou un an le tableau typique de la « cirrhose biliaire ». Nous précisons que la dénomination « cirrhose biliaire » n'a pas

la signification qu'on lui connaît généralement en France (cirrhose cholostatique ou angiocholitique) puisque Eppinger désire la réserver aux cas de cirrhose survenant après un ictère catarrhal typique qui se prolonge et évolue cliniquement à la manière de la cirrhose de Hanot, telle qu'elle a été décrite par Hanot lui-même.

Pour Karsner (126), la cirrhose de Hanot correspond aux entités décrites par Lichtman (150), Klemperer (134) et Rössle, respectivement sous les dénominations suivantes :

- cirrhose biliaire cholangitique non obstructive ;
- cholangite chronique oblitérante intrahépatique ;
- cirrhose cholangiolitique et cholangiotoxique.

Karsner rapporte un exemple de cette variété de cirrhose. Il s'agit d'un homme de 32 ans qui présentait des attaques d'hépatite aiguë pendant 10 ans, avec ictère, hépatosplénomégalie sans ascite, en d'autres termes un tableau de maladie de Hanot. A l'autopsie, le foie pesait 4.100 gr. et montrait une « cirrhose biliaire cholangiolitique ». Il fait remarquer qu'une attaque d'hépatite ne confère pas nécessairement l'immunité et que les attaques répétées sont observées. Mais la question est de savoir, dit Karsner, si dans de tels cas, il s'agit d'une infection virale chronique, avec des périodes latentes et des périodes d'exacerbation, ou bien si des réinfections surviennent ou bien encore si l'évolution du processus est due au fait qu'un foie ainsi endommagé est devenu incapable d'inactiver ou de « détoxiquer » certaines substances agressives peut-être d'origine métabolique. Comme Chabrol, Cachin, Watson, il envisage donc l'hypothèse d'une réinfection greffée sur le fond de l'hépatite virale.

Axenfeld et Brass (15) en 1942 concluent d'une étude soignée par ponction-biopsie de l'hépatite épidémique, que l'hépatite « cholangiolitique » représente un état subaigu ou subchronique de l'hépatite infectieuse et que dans quelques cas, on observe son évolution vers une cirrhose définitive.

Il semble donc bien y avoir identité entre la cirrhose cholangiolitique et la cirrhose de la maladie de Hanot. Cependant, si les auteurs préfèrent à la dénomination de cirrhose

biliaire hypertrophique celle de cirrhose cholangiolitique, c'est qu'elle évoque un processus pathogénique plus précis.

Dans cette forme d'hépatite cholangiolitique, l'histologie révèle selon Watson et Hoffbauer :

— des infiltrats lymphocytaires importants dans les régions portales.

— une coloration des cellules hépatiques par la bilirubine au centre du lobule surtout.

— des thrombi biliaires.

En somme, les canaux biliaires intrahépatiques ou « cholangioles » sont plus touchés que le parenchyme.

Peut-être, nous rapprochons-nous de la forme « cholostatique de l'hépatite ictérique subaiguë » dont M. P. Ravault (201) publiait en 1949 une observation qu'il classait dans le cadre des ictères cirrhogènes, l'histologie hépatique montrant 6 mois après le début de l'ictère un « foie de cholostase avec surcharge biliaire intra-cellulaire et microcholothromboses et des lésions de cirrhose au début ».

En résumé, pour Watson et Hoffbauer, Axenfeld et Brass, ce processus de passage entre l'hépatite infectieuse et la cirrhose « cholangiolitique » existe certainement. D'après leurs études, et d'après celles de Chabrol en France, il ne nous paraît donc pas impossible d'envisager la maladie de Hanot comme une évolution possible de l'hépatite infectieuse.

D. — LA CIRRHOSE XANTHOMATEUSE

Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des liens avec les hépatites à virus ? Telle est la question récemment posée par le Professeur Chabrol

Nous nous contenterons de rapporter l'hypothèse et les arguments de cet auteur, après avoir envisagé succinctement la pathologie de la maladie.

Décrite en 1851 par Addison et Gull, et plus près de nous par Thannhauser et Magendantz, la cirrhose xanthomateuse est une affection relativement rare qui fit récemment l'objet

d'une étude assez complète de Cattan (53), des travaux de Giraud et Cazal (109), de Caroli (52), d'Antony (12).

C'est une maladie de la femme de 30 à 50 ans, consistant en une cirrhose hépato-splénomégaly avec ictère chronique plus ou moins prononcé et variable en intensité, sans décoloration des selles et sans signes infectieux. A cette hépatosplénomégaly est associée une éruption xanthomateuse, marquée surtout au niveau de la peau et des muqueuses.

Le syndrome biologique est celui d'un ictère par obstruction : pas de troubles de la galactopexie, équilibre protidique peu perturbé, réactions de floculation négatives pour Cattan, hyperphosphatasémie et augmentation considérable du taux des phospholipides, des phosphatides et surtout du cholestérol sanguins.

L'histopathologie hépatique se résume au début, en une hépatite mésenchymateuse limitée à l'espace porte avec infiltrats inflammatoires comprimant les canalicules biliaires.

Cattan fait entrer la cirrhose xanthomateuse dans le cadre des cirrhoses mésenchymateuses. « Elle est, dit-il, à la maladie de Hanot, ce que la cirrhose pigmentaire est aux cirrhoses banales, à la différence que les troubles surajoutés portent sur le métabolisme des lipides et non sur celui du fer ». MM. M. Girard et ses collaborateurs (105) la considèrent comme une cirrhose à début mésenchymateux à côté de la maladie de Hanot.

Pourquoi discuter le rôle du virus de l'hépatite dans l'étiologie de la cirrhose xanthomateuse ?

1° Parce que l'ictère, généralement apyrétique, avec hépatosplénomégaly, précède de plusieurs mois l'apparition de l'éruption xanthomateuse. La maladie peut évoluer pendant des années sans troubler beaucoup l'état général. Chabrol en rapporte cependant une observation, à évolution rapide chez une jeune fille de 18 ans qui présenta un ictère fébrile très prurigineux, qui évoluait depuis trois semaines quand apparurent les nodules cutanés disséminés sur les membres et le cou. La malade entra rapidement dans un coma mortel.

Il existait alors une hépatomégalie et le taux du cholestérol sanguin était à 4,50 g. p. l.

2° Parce que « sur le terrain de l'histologie hépatique, dit Chabrol, l'ictère infectieux prolongé et les cirrhoses biliaires ne sont pas sans offrir de remarquables traits d'union: *même réaction réticulo-endothéliale du système de Kupffer, mêmes nodules pseudo-lymphomateux, même hyperplasie parenchymateuse, êemes thrombi biliaires* dessinant les canalicules trabéculaires dont la replétion contraste avec la vacuité des canaux de l'espace de Kiernan. Personne ne met en doute qu'au stade définitif de la fibrose, la description de la cirrhose xanthomateuse avec ictère ne diffère pas sensiblement du tableau anatomique de la cirrhose biliaire primitive, individualisée par Hanot ».

Chabrol se demande si la localisation endocrinienne des virus n'est pas l'un des facteurs facilitant la « floculation » cutanée du cholestérol.

E. — LA CIRRHOSE SUBAIGUE HYPERTROPHIQUE

Une observation de cirrhose hépatosplénomégalique à début du type ictère catarrhal, à évolution rapidement mortelle, a été rapportée en 1933 par Chabrol, Cottet et Cachin (60). Il s'agissait, selon ces auteurs, d'un cas de « cirrhose biliaire maligne » qu'ils plaçaient dans le cadre des « cirrhoses malignes méta-ictériques », et que Cachin (40) rappelait récemment sous la dénomination de « cirrhose subaiguë hypertrophique ».

Résumé de l'observation de Chabrol, Cottet et Cachin :

Femme de 47 ans, sans antécédent pathologique notable. Présente dans un premier temps un ictère du type catarrhal très accusé. Puis, se greffe au huitième jour de l'évolution de l'ictère, une fièvre irrégulière à très grandes variations quotidiennes du type bilioseptique. Bilirubinémie très élevée (28 cg.‰), cholestérolémie à 2 g. ‰. Amaigrissement progressif. Apparition d'une hépatosplénomégalie considérable qui n'existait pas au début de la maladie. Au deuxième mois de l'évolution, alors que la cachexie s'accuse et que sont éliminées les hypothèses d'hépatite amibinnée et de syphilis tertiaire du foie, une chole-

cystostomie est pratiquée qui ne change rien à l'évolution de la maladie. La malade meurt deux mois et demi après le début de l'ictère. A l'autopsie, le foie pèse 2.200 g., la rate 590 g. L'examen microscopique du tissu hépatique montre une réaction lymphoconjonctive intra et monolobulaire importante, sous forme d'un feutrage de lymphocytes, de cellules fusiformes, de grands mononucléaires arrondis ou incurvés, formant des placards inflammatoires et rayonnant en « tête de serpent » en pénétrant dans les lobules. Pas de dégénérescence appréciable des cellules nobles à leur contact. « Nul doute, disent les auteurs, qu'il existe une réaction mésenchymateuse réticulo-endothéliale, rayonnant à la périphérie des larges placards inflammatoires ».

Comment interpréter une telle forme de cirrhose jeune à évolution aussi rapidement mortelle ? Chabrol, Cottet et Cachin se demandent s'il ne s'agit pas d'un début de maladie de Hanot. Il semble que nous pouvions admettre cette hypothèse en face de cet ictère fébrile, hépatosplénomégalytique dont la cholecystostomie n'améliora pas l'évolution. Il manque cependant pour inclure ce cas dans le cadre réel de la maladie de Hanot, tel qu'il a été établi par Albot et Brouet (6, 7) l'évolution par poussées ; aussi, nous devons laisser de telles formes en dehors de ce cadre. D'autant plus que Lereboullet en 1902 (148) consacre un paragraphe à cette modalité clinique dans son travail sur les cirrhoses biliaires. Il cite la curieuse épidémie de cirrhose hypertrophique fébrile avec ictère, que Manson (163) observa à Calcutta chez de jeunes Hindous et qui causa, entre 1891 et 1893 près de 2.000 décès. Ne connaissons-nous pas, par ailleurs, l'existence d'un foyer endémo-épidémique tyrolien de cirrhoses infantiles ? Dans son étude sur les cirrhoses infantiles Noël Fiesinger (100) pense qu'une mention spéciale doit être faite en ce qui concerne l'étiologie de ces cirrhoses, à l'ictère catarrhal, et rapporte plusieurs observations de cirrhoses infantiles hépatosplénomégalytiques se rapprochant également de la maladie de Hanot, mais cependant n'en ayant pas l'évolution traînante.

L'épidémicité des cirrhoses infantiles dont Schüller (215) en 1942 avait réuni 990 cas, apporte, semble-t-il, une contribution importante à l'hypothèse du pouvoir cirrhogène du virus de

l'hépatite infectieuse. Rappelons les deux observations de Schüler, rapportées par Fiessinger (100):

« Une sage-femme perd son enfant de cirrhose, les enfants de trois femmes qu'elle a accouchées pendant la maladie de son enfant meurent de cirrhose.

Une femme a en nourrice trois enfants de mères différentes, ils meurent tous trois de cirrhose ».

Il convient donc de faire une place à cette forme subaiguë de cirrhose hypertrophique, à côté des formes chroniques que nous avons envisagées précédemment. D'autres observations en ont été rapportées, notamment par Caroli (45) et Saladin-Velez (212).

Si nous avons placé l'étude de cette forme peu après celle de la maladie de Hanot, c'est qu'elle ne peut manquer d'évoquer une maladie de Hanot à évolution accélérée.

F. — CIRRHOSE HYPERSPLENOMEGALIQUE META-ICTERIQUE SIMULANT UNE MALADIE DE BANTI

Caroli (45) et Saladin-Velez (212) rapportent une observation de cirrhose avec splénomégalie prédominante ayant évolué après une hépatite infectieuse chez un jeune sujet de 22 ans. L'hépatite infectieuse n'est pas discutable, étant manifestement épidémique. Le syndrome réalisé était celui décrit sous le nom de maladie de Banti, et fut d'ailleurs traité par splénectomie. L'aspect histologique du foie révéla une cirrhose annulaire avec conservation relative du parenchyme hépatique.

Ainsi, l'hypothèse de la participation du virus de l'hépatite épidémique dans la genèse de la maladie de Banti éclairera peut-être l'étiologie si obscure de ce syndrome.

Rappelons que MM. M. Girard, Plauchu, Loisy (105) ont pu mettre fréquemment en évidence dans les antécédents de malades présentant un syndrome de Banti, soit un épisode d'hépatite, parfois ancien, soit la notion d'une épidémie d'hépatite dans l'entourage du malade.

G. — LES CIRRHOSES MALIGNES : TYPE SCLERO-HEPATITE DISLOCANTE DE CAZAL

En 1944, Cazal (56) individualise, sur des bases étiologiques, pathologiques et histogéniques, l'évolution cirrhogène de l'hépatite infectieuse. Il envisage ainsi les modalités d'apparition de la cirrhose :

— sclérose résiduelle, cicatricielle, non évolutive. Ce n'est pas là une cirrhose..

— sclérose extensive cicatricielle évoluant alors que le processus d'hépatite est éteint, et donnant naissance à une cirrhose (cirrhose portale de Krarup et Roholm, cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory).

— sclérose extensive évoluant en même temps que le processus d'hépatite: « *scléro-hépatite* ». Celle-ci peut avoir une évolution subaiguë ou une évolution très rapide donnant le tableau anatomo-clinique de la *scléro-hépatite dislocante*. Il semble que la première éventualité puisse être rangée dans le cadre de l'atrophie subaiguë du foie, tandis que la seconde dont des observations ont été rapportées par Pellissier (188), se présente cliniquement comme un ictère grave du type Rokitànski mais montre à l'examen histologique, en même temps que la destruction parenchymateuse, une sclérose importante disloquant les lobules et les travées. Nous retrouvons, semble-t-il, ici, les cas d'atrophie jaune aiguë avec hyperplasie du tissu conjonctif dont parlait Frerichs, ceux de Herlitz et Norlen et quelques cas d'Angervall.

Cazal insiste sur la *rapidité parfois très grande de l'installation de cette cirrhose*, fait allant à l'encontre des données classiques, mais rejoignant cependant les constatations de Krarup et Roholm (136) et celles d'Angervall (11), ce dernier notant 6 fois la présence d'une cirrhose parmi 39 cas d'hépatite infectieuse mortelle ayant une évolution inférieure à un mois.

Ainsi, cette forme de scléro-hépatite dislocante mérite d'être individualisée, comme une forme de cirrhose à évolution très rapide, dans laquelle « une sclérose incontestable s'associe aux stades initiaux de l'hépatite » (Cazal).

H. — LES CIRRHOSES POST-ICTERIQUES REGRESSIVES

Badon, dans sa thèse (17), rapportait des formes stabilisées et des formes régressives.

Chabrol (69) comptait dans sa statistique aux alentours de 1942, 30 observations « d'ictère cirrhogène curable » sur lesquelles nous n'avons aucun document histologique.

Plus instructive est l'observation de Giraud et Cazal (197). Ces auteurs assistent dans un premier temps, grâce à des ponctions-biopsies en série, à la transformation d'une hépatite infectieuse en une cirrhose insulaire riche en cellules inflammatoires et en néocanalicules biliaires. Dans un deuxième temps, ils assistent entre le 5^e et le 6^e mois d'évolution, à la régression de la cirrhose, les espaces portes n'étant plus que discrètement scléreux avec seulement quelques cellules inflammatoires.

Ainsi Giraud et Cazal ont mis en évidence:

- 1° la transformation cirrhogène de l'hépatite infectieuse,
- 2° la régression de la cirrhose.

Donc, à côté de l'ictère cirrhogène dont nous avons envisagé les nombreuses formes anatomo-cliniques ou anatomiques, prend place ce syndrome anatomique cirrhotique régressif, survenant au décours d'une hépatite infectieuse. L'existence de cette forme anatomique régressive ne nous paraît pas discutable, l'occasion nous ayant été donnée de l'observer plusieurs fois. A ce propos, nous pouvons regretter que Krarup et Roholm n'aient pas suivi par la ponction biopsie leurs intéressantes observations, afin de préciser l'évolution de la cirrhose dont ils précisèrent si bien l'histogénèse.

A côté de ces diverses formes anatomocliniques ou anatomiques de cirrhoses post-ictériques, nous devons envisager maintenant certaines séquelles de l'hépatite infectieuse, qui ont été rapprochées mais qui ne sont pas des cirrhoses au sens où nous l'entendons ou dont l'étude est encore insuffisante.

I. — L'HEPATITE VIRALE PERSISTANTE

C'est la « persistent viral hepatitis » des auteurs américains Smetana, Keller et Dubin (225). C'est une forme définie par l'histologie et représentée par la persistance des phénomènes inflammatoires de l'hépatite aiguë au delà de 3 mois. Les espaces portes et les lobules contiennent encore des cellules inflammatoires. Il ne s'agit pas là d'une cirrhose à proprement parler.

J. — L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE

C'est la « chronic viral hepatitis » des mêmes anatomo-pathologistes américains. Cette forme est envisagée seulement du point de vue histologique et n'a pas reçu sa consécration définitive. En effet, les critères pathologiques définitifs de cette forme n'ont pas encore été établis. Les auteurs écrivent cependant: « Avec le temps, le tableau devient progressivement moins spécifique. Certains cas évoluant depuis longtemps méritent cependant attention. Quand la maladie a évolué pendant 6 à 24 mois par exemple, les altérations deviennent moins diffuses et sont plus irrégulièrement réparties. Certains lobules peuvent être entièrement libres de toute altération histologique tandis que d'autres sont remplacés par de larges aires de tissu cicatriciel dans lequel de nombreuses cellules mononucléées sont observées. La distribution de la fibrose portale et de l'inflammation est irrégu-

lière. L'inflammation dans les lobules devient de moins en moins commune et peut être représentée seulement par de petits foyers de nécrose et de petits groupes de cellules mononucléées. La condensation post-nécrotique des fibres de réticuline à la périphérie des lobules semble donner graduellement la place à du tissu collagène... »

Ces lésions de sclérose cicatricielle irrégulière sont appelées par ces mêmes auteurs « post-necrotic scarring ». Nous avons vu que, sous cette dénomination, Himsworth décrit des cas de cirrhose post-nécrotique.

K. — LE « POST-HEPATITIS SYNDROME »

Nous ne citons ce syndrome que pour l'éliminer du cadre des cirrhoses post-ictériques. Décrit par Caravati en 1944 (44) son étude est reprise par Benjamin et Hoyt en 1945 (28). En 1946, Scheila Sherlock et Walsche lui consacrent un important article (220), étudiant ce syndrome sur 20 soldats britanniques, canadiens et tchécoslovaques chez qui ils pratiquèrent des ponctions-biopsies afin de déterminer le substratum anatomique de ce syndrome.

Il faut entendre par « post-hepatitis syndrome » la persistance, après la guérison clinique de l'ictère, d'un tableau plus ou moins riche en symptômes fonctionnels divers : anorexie, fatigabilité à l'effort, amaigrissement, troubles intestinaux divers...

Les épreuves fonctionnelles fournirent à Sherlock des résultats à peu près normaux (sauf dans 3 cas où fut notée une hypercholestérolémie). Caravati trouvait un aplatissement des courbes de tolérance au glucose chez quelques-uns de ses malades.

Au point de vue clinique, peu de choses étaient retenues, quelquefois une hépatomégalie ou une petite hypertrophie splénique.

Au point de vue histologique, le foie était tantôt normal, tantôt présentait un léger degré de sclérose périportale

donnant alors l'aspect de la « cicatrice portale résiduelle consécutive à l'hépatite » de Dible et ses collaborateurs (84).

En aucun cas les altérations biologiques ou anatomiques, toujours discrètes, ne purent expliquer l'intensité des symptômes. Par ailleurs, des altérations identiques ont été mises en évidence chez des convalescents d'hépatite exempts de tout symptôme (Sherlock).

Benjamin et Hoyt, ainsi que Sherlock, pensent que le post-hepatitis syndrome n'a aucun substratum anatomique ou biologique et qu'il a des bases « psychopathiques », l'hépatite étant une maladie « déplaisante » à convalescence longue, pouvant rechuter, et engendrant cet état psychopathique. C'est la crainte du dommage hépatique qui entraîne, semble-t-il, cette « psychose » qui apparaît surtout chez les malades soignés ensemble et examinés souvent. La connaissance des résultats négatifs des différentes investigations, à elle seule, entraîne parfois la guérison de ce syndrome, ce qui appuie l'hypothèse de son étiologie « psychoneurotique »

Armas (13) et Ducci (86) s'intéressèrent au post-hepatitis syndrome. Armas en particulier sur une étude de 61 cas, trouvait dans 25 cas une restitution intégrale clinique, biologique et histologique. 30 présentaient des signes histologiques associés soit à des signes cliniques, soit à des signes biologiques, et 6 ne présentaient que des signes histologiques.

IV. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

Il nous a été donné d'observer dans le service du Professeur Sohier, un certain nombre de malades, dont il nous a paru intéressant de verser les observations au dossier de l'évolution cirrhogène de l'hépatite infectieuse.

Nous rapportons ci-dessous nos 7 observations. Trois d'entre elles ont déjà fait l'objet de publications antérieures.

OBSERVATION n° 1.

Déjà rapportée in : Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris (Sohier, Bénazel [226]) et Thèse Badon [17] (Obs. 11).

L..., 32 ans. Antécédents : en Indochine de 1947 à 1950, amibiase intestinale confirmée. Paludisme probable. Ictère en mars 1949 de courte durée, précédé de troubles digestifs, de douleurs vagues de l'hypochondre droit : apparu en même temps que plusieurs autres cas d'ictère. Pas d'éthylisme.

Admis dans le service le 1-6-1951 : amaigrissement de 10 kilos en un an et demi. Perte d'appétit, asthénie, irritabilité.

A l'examen : hépatomégalie : ++ (*) dure, non douloureuse. Pas de splénomégalie.

Apyrétique. Urines : ni sucre, ni albumine. T. A. 11/7,5. B.W. : négatif. Vitesse de sédimentation globulaire : 2-3 mm. Hémogramme : G.R. 4.800.000 ; G.B. 8.600 dont 49 % de lymphocytes et 7 % de monocytes. Sédiment urinaire normal. Examen parasitologique des selles : négatif à plusieurs reprises, après réactivation. La rectoscopie ne montre pas de lésions rectales.

Radiographie pulmonaire : normale.

(*) Nous employons pour chiffrer le degré de l'hépto-splénomégalie la notation suivante :

+ pour un débord sous-costal de 1 travers de doigt.

++ pour un débord sous-costal de 2 travers de doigt, etc...

Une ponction-biopsie (*) pratiquée le 14 juin 1951, révèle l'existence d'une cirrhose inflammatoire, d'allure évolutive : le parenchyme est découpé par un tissu conjonctif riche en fibroblastes, histiocytes et lymphocytes, à disposition annulaire. Quelques cellules hépatiques présentent l'aspect de la dégénérescence homogène étoilée. Il n'y a pas de stéatose. Il existe une hyperplasie Kupfférienne modérée. Les néo-canalicules biliaires sont nombreux.

Examens complémentaires : protéines seriques S/G : 50/26 g. ‰. Sérologie hépatique (**) M.L. : 65°, H : ++, G : 1,5. Glycémie à jeun : 1,37 g. ‰ ; Hyperglycémie provoquée normale ; Bilirubinémie 3 mg. ‰ ; Cholestérolémie : 1,60 g. ‰. Urines : présence d'urobiline.

Le traitement suivant est institué pendant un mois : repos, régime hyperprotidique, extraits hépatiques injectables, vitamines A, B, PP, C, D. On y ajoute, malgré l'absence de stéatose : méthionine 3 g. par jour.

Le 21 août l'état général demeure inchangé ; il n'y a notamment pas de reprise de poids.

Les résultats des épreuves biologiques sont comparables aux précédents : S/G : 42/31 g. ‰. S. H. : M.L. 59 ; H ++ ; G : 1,7.

Une deuxième P.B. montre une aggravation des lésions. La cirrhose est nettement plus riche en cellules qu'au premier examen (figure n° 1).

On institue alors, du 29 août au 15 septembre 1951, un traitement par Auréomycine : 36 g. en 17 jours.

Une troisième P.B., faite à l'issue de ce traitement (18 septembre), présente un aspect histologique sensiblement comparable au précédent ; on ne retrouve cependant plus les lésions parenchymateuses dégénératives.

Le malade quitte le service. Un mois et demi plus tard, nouveau séjour à l'hôpital ; l'état général est très amélioré ; reprise de poids de 7 kg. L'hépatomégalie a légèrement régressé.

Examens complémentaires : S/G : 48/33. S.H. : M.L. : 23, H. : négatif, G. : 1,7.

Une quatrième P.B. (2-11-1951) montre une surprenante régression des lésions : s'il existe encore une sclérose insulaire,

(*) Lire désormais P.B. pour ponction-biopsie.

Les colorations effectuées sur nos coupes furent : « hémalun-acide-éosine », « trichrome de Masson » systématiquement, coloration au Lugol et réaction de Perls éventuellement.

(**) Lire désormais : S.H. pour Sérologie hépatique.

Les résultats suivants ont été admis comme limite de positivité : Mac Lagan (lire M. L.) $\geq 32^\circ$ Vernes ; Hanger (lire H.) ++ ; test au rouge colloïdal (lire T.R.C.) + (4-5) ; Gros (lire G.) $\leq 1,7$.

périportale, avec parfois une ébauche de systématisation de la fibrose, sous forme d'une fine bande collagène reliant deux espaces portes voisins, le parenchyme est d'aspect sensiblement normal. Quelques lymphocytes infiltrent les espaces portes et les capillaires (figure n° 2).

On entreprend à titre de traitement de consolidation, une cure de terramycine : 30 g. en 11 jours.

Deux mois plus tard (31-1-1952) l'état général se maintient satisfaisant ; la prise de poids est de 6 kg. depuis la première hospitalisation. Hépatomégalie +. Pas de splénomégalie. S.H. : M.L. 8 ; H. négatif ; G. 2,1.

A une cinquième P.B., l'aspect histologique du foie est comparable à celui du précédent examen.

En résumé : malade jeune, présentant un amaigrissement important et une hépatomégalie modérée, chez lequel une ponction-biopsie du foie a permis de découvrir deux ans après un ictère dont la nature virale paraît vraisemblable, une cirrhose d'allure évolutive qui s'est montrée nettement améliorée un mois après un traitement par l'auréomycine

OBSERVATION n° 2.

A... Fernand, 24 ans. A fait un séjour de 13 mois en Indochine. Pas d'antécédents particuliers : ni paludisme, ni amibiase. Etat infectieux fébrile d'une durée de 3 jours avec arthralgies, d'étiologie indéterminée (sans ictère) en juin 1952, d'allure épidémique : 10 camarades atteints.

A son retour en France, présente un subictère conjonctival qui débute le 10 octobre 1952 et va s'accroissant en même temps que les selles deviennent blanchâtres et les urines ictériques. Température non prise.

Admis à l'Hôpital Des Genettes le 18 octobre 1952.

A l'entrée : température à 38°, pouls à 64 ; ictère franc cutanéomuqueux, selles décolorées, urines foncées, anorexie, asthénie.

A l'examen : langue saburrale, hépatomégalie ++ dure. Pas de splénomégalie.

Examens complémentaires : Urines : pigments biliaires en grande proportion. Bilirubinémie directe 129 mg. ‰ ; Bilirubinémie indirecte 6 mg. ‰ ; Cholestérolémie : 1,50 g. ‰. S. H. : H : +, M.L. : 27, G : 1,8. Hémogramme : G.R. : 3.800.000 ; G.B. 5600 dont 33 % de lymphocytes.

Persistance de l'ictère jusqu'à la fin du mois de novembre. Bilirubinémie directe élevée (80 mg. ‰ le 4-11-1952). S. H. : H : + + +. M.L. : 97 ; G : 1,9. Polyadénopathies. Hépatoméga-

lie ++. Splénomégalie +. Recoloration des selles dès le 15 novembre.

Première P.B. (25-11-1952, soit un mois et demi après le début de l'ictère, celui-ci persistant) :

Sclérose insulaire périportale très riche en cellules inflammatoires : histiocytes, lymphocytes, plasmocytes avec quelques néo-canalicules biliaires, envoyant de fines expansions collagènes à l'intérieur des lobules entre les travées. En plusieurs endroits la sclérose tend à l'annulation. Hyperplasie kupfférienne importante. Cellules hépatiques de taille irrégulière. Surcharge peu importante en pigment biliaire (figure n° 3).

Traitement : 29 g. d'auréomycine en 15 jours.

Dès le 28 novembre, l'ictère cutané diminue rapidement, et début décembre, la bilirubinémie n'est plus que de 5 mg. ‰, l'ictère a disparu.

Le 15 décembre S.H. : T.R.C. négatif ; H : + ; M.L. : 31 ; G : 2,1.

Persistence de l'hépatomégalie ++ et de la splénomégalie +. Prise de poids de 5 kg. depuis le 18-11-1952.

Part en convalescence le 27-12-1952.

Revu le 26-1-1953. Etat général satisfaisant. A l'examen : hépatomégalie ++ dure légèrement douloureuse. Examens complémentaires : Bilirubinémie directe 7 mg. ‰. Cholestérolémie : 1,70 g. ‰. S.H. : T.R.C. négatif ; G 2,2 ; M.L. 18 ; H ++

Deuxième P.B. le 13-2-1953 (4 mois après le début de l'ictère) : il ne persiste que très peu de lésions. Le parenchyme paraît absolument normal ; les espaces portes sont légèrement scléreux, pauvres en cellules ; on remarque dans le parenchyme l'existence d'un petit nodule fibreux correspondant sans doute à la cicatrice d'une zone de nécrose. Pas d'hyperplasie kupfférienne. Charge en glycogène normale. En somme : aspect cicatriciel des lésions inflammatoires précédemment constatées, avec régression de la fibrose. (fig. n° 4)

Revu du 13 au 25-3-1953 : état général satisfaisant. Pas de troubles fonctionnels. A l'examen : Hépatomégalie +, splénomégalie +, S.H. : négative.

Revu du 16 au 21-4-1953 : Bon état général A l'examen : disparition de l'Hépatomégalie. Rate perceptible à bout de doigts.

En résumé : ictère infectieux prolongé (un mois et demi) d'étiologie vraisemblablement virale. Constatation par ponction-biopsie d'une cirrhose insulaire importante, riche en cellules inflammatoires, un mois et demi après le début de l'ictère. Régression de cette cirrhose, vérifiée par une seconde ponction-biopsie quatre mois après le début de l'ictère et deux mois après la fin d'un traitement d'auréomycine.

OBSERVATION n° 3.

Observation rapportée dans la thèse de Badon (observation n° 14) : malade du service du Professeur Sohier.

G..., militaire de 22 ans. Séjour en Indochine de mai 1950 à mai 1951. Rapatrié sanitaire pour amibiase intestinale confirmée et paludisme vraisemblable.

Admis à l'hôpital militaire Des Genettes le 1^{er}-11-1951, pour un ictère apparu 12 jours auparavant, précédé pendant deux à trois jours de troubles digestifs : diarrhée (sans glaires ni sang), nausées, vomissement.

A l'entrée : Ictère franc cutanéomuqueux peu foncé. Urines « acajou ». Selles décolorées. Prurit important, température 37°7. Pouls : 64. Oligurie : 800 cc.

A l'examen : hépatomégalie ++ douloureuse. Pas de splénomégalie.

Examens complémentaires : Hémogramme : G.R. : 3.500.000; G.B. : 5.000 dont 42 % de lymphomonocytes. Urines : présence de sels et de pigments biliaires. Bilirubinémie directe : 18 mg %₁₀₀. Cholestérolémie 1,90 g. %₁₀₀. S.H. : M.L. : 10, H : négatif ; G. 3.

Trois jours après l'entrée : crise polyurique à 2.800 cc. Urines claires. L'ictère persiste et les selles restent décolorées.

Le 8-11-1951 : Recoloration des selles. Diminution de l'ictère. Persistance de l'hépatomégalie.

Première P.B. le 19-11 (1 mois après le début de l'ictère après disparition complète de celui-ci) :

Aspect histologique sensiblement normal.

Jusqu'en janvier 1952, l'état général demeure médiocre : asthénie, amaigrissement, température subfébrile (entre 37 et 38°) hépatomégalie persistante ++.

Examens complémentaires : urines : ni sels ni pigments biliaires. Bilirubinémie normale (3 mg. %₁₀₀). Cholestérolémie : 1,50 g. %₁₀₀. Galactosurie et hippuricurie provoquées normales. hyperglycémie normale.

Activité phosphatasique : 2,4-unités Bodansky.

Deuxième P.B. : le 8-1-1952 (3 mois après le début de l'ictère) :

Sclérose périportale riche en fibroblastes, envoyant des expansions collagènes périlobulaires vers l'espace porte voisin et aussi entre les travées, à l'intérieur des lobules.

Traitement : auréomycine : 30 g. du 28-1 ou 7-2-1952. Persistance de l'état général médiocre, de l'hépatomégalie.

Troisième P.B. le 13-3-1952 : amélioration nette. Il persiste

une sclérose insulaire peu étendue envoyant de fines et courtes fibres collagènes vers l'espace porte voisin.

En mai 1952 : Etat général médiocre, température subfébrile. Découverte d'une bacillose pulmonaire (infiltrat non excavé) ; le malade passe dans un service spécialisé.

Quatrième P.B. en mai 1952 : aspect comparable à celui du précédent examen.

En résumé : ictère viral vraisemblable, malgré l'absence de perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques (sont en faveur de l'étiologie virale : la précession des troubles digestifs, la leucopénie, la lymphomonocytose). Deux mois après la guérison clinique de l'ictère : constatation lors d'une deuxième P.B. d'une cirrhose insulaire à tendance annulaire et intertrabéculaire, d'allure évolutive qui n'existait pas au premier examen. Un mois après la fin d'un traitement par 30 g. d'auréomycine, une troisième P.B. révèle une régression importante de la cirrhose.

OBSERVATION n° 4.

S... Antoine, 21 ans, aucun antécédent pathologique notable. Reçoit en février 1954, une injection de vaccin T.A.B. chauffé et une série d'injections de pénicilline. Vient d'une unité qui présente une endémie d'hépatite infectieuse.

L'affection débute le 24 avril 1954 par un ictère conjonctival d'apparition brusque sans aucun prodrome. Pas de température, pas de troubles digestifs, pas de douleurs articulaires.

En 4 jours installation d'un ictère cutanéomuqueux foncé.

A son entrée à l'hôpital militaire Des Genettes, le 30 avril : ictère cutanéomuqueux très intense, urines de teinte acajou, selles non décolorées, pouls à 60. Contrastant avec l'intensité de l'ictère : ni asthénie, ni état nauséux, ni prurit, ni céphalées.

A l'examen : Hépatomégalie +, ferme, sans dureté, non douloureuse ; splénomégalie ++. Examens complémentaires : Bili-rubininémie directe : 164 mg. ‰, indirecte : 16 mg. ‰ ; cholestérolémie : 1,50 g. ‰ ; B.W. négatif ; Paul Bunnell négatif : protides 79 g. ‰ ; S/G : 1,4 ; Hémogramme : G.B. : 4.270.000 ; G.B. : 6.600 dont 39 % de lymphomonocytes (6 % de cellules à tendance plasmocytaire) : taux de prothrombine : 55 % ; galactosurie provoquée : forte élimination de galactose dans les premiers échantillons d'urine ; S.H. : T.R.C. + ; G : 1,8 ; M.L. : 48.

Les jours suivants, lente régression de l'ictère. Tandis que l'amélioration clinique se poursuit, les réactions sérologiques T.R.C. et Mac Lagan se négativent assez rapidement, le test de Gros devient positif.

Première B.P. le 20 mai, après K thrombyl (26 jours après le début de l'ictère) :

Les lésions sont extrêmement intenses, portant sur le parenchyme et plus encore sur le mésenchyme. De petits îlots de parenchyme sont nécrosés : il ne persiste à leur niveau que la trame, d'ailleurs collagénisée et des cellules inflammatoires : histiocytes et lymphocytes. Un certain nombre de cellules présentent une surcharge importante en pigment biliaire : on observe quelques thrombi. Les capillaires et surtout les espaces portes sont le siège d'une infiltration considérable par des histiocytes, des lymphocytes et des plasmocytes. Une fibrose très importante élargit considérablement les espaces portes qui présentent de nombreux néocanalicules biliaires et pénètre dans les lobules en les disséquant.

Aspect de cirrhose inflammatoire et très évolutive, sans stéatose (figure n° 5).

L'amélioration clinique s'étant poursuivie, le malade est envoyé en convalescence le 17 juin 1954.

La convalescence de 45 jours est sans histoire : bon état général, pas d'asthénie, pas de troubles dyspeptiques.

Le malade est revu le 2 août 1954 : état général satisfaisant. Absence de troubles fonctionnels.

A l'examen : hépatomégalie ++. Spénomégalie +. Examens complémentaires : S.H. : négative ; B.W. négatif ; Paul Bunnell négatif ; hémogramme normal ; bilirubinémie directe 6 mg.‰ ; galactosurie provoquée normale ; taux de prothrombine à 75 % remontant très vite à la normale sous l'action du K-thrombyl.

Deuxième P.B. le 11 août 1954, soit deux mois et demi après la première et trois mois et demi après le début de l'ictère : en dehors d'une infiltration minime des espaces portes par des fibroblastes, les lésions ont complètement régressé.

En résumé : ictère légèrement prolongé d'une durée de 30 jours avec hépatospénomégalie, d'étiologie virale vraisemblable.

Moins d'un mois après le début de l'ictère, constatation par ponction-biopsie du foie d'une cirrhose inflammatoire d'allure très évolutive.

Deux mois et demi après la première ponction-biopsie, un nouveau contrôle histologique met en évidence la régression quasi-complète des lésions cirrhotiques.

OBSERVATION n° 5.

B... Jean, 22 ans. Aucun antécédent pathologique notable.

En mars 1952 : asthénie, subictère des conjonctives ; ne consulte pas.

En août 1952 : après une période d'asthénie, apparaît brusquement un ictère franc, avec diarrhée, selles décolorées, urines foncées et prurit. La température est subfébrile entre 37°2 et 38°. Une splénomégalie est notée. Le malade est traité à domicile par lobamine et extraits hépatiques intra-musculaires. L'ictère ne régresse que très lentement. Une crise dysentérieforme survient un mois après le début. Les selles ne se recolorent et les urines ne reprennent leur teinte normale qu'un mois et demi après le début de l'ictère.

A son entrée à l'hôpital militaire Des Genettes le 27 octobre 1952 : l'état général est bon. L'ictère des téguments a disparu, il ne persiste qu'un léger subictère des conjonctives.

A l'examen : Hépatomégalie ++, splénomégalie +++.

Les dosages biologiques sont normaux dans le sang ; dans les urines on ne relève que la présence d'urobiline en forte proportion.

Début novembre, les tests sérologiques hépatiques se montrent très positifs : T.R.C. positif ; G : 1,5 ; M.L. : 88 ; H ++.

L'épreuve de galactosurie provoquée montre une élimination de traces de galactose dans le troisième échantillon d'urine. Taux de prothrombine : 50 %. Fibrine : 2,90 g. ‰. L'état général est bon. Persistance de l'hépatomégalie ++ et de la splénomégalie +++.

Traitement : 20 g. d'auréomycine du 21 au 29-11-1952.

Part en convalescence le 3-12-1952.

Revu en janvier 1953. Bon état général. Persistance de l'hépatosplénomégalie.

Ponction biopsie : le 8-1-1953 : (soit 5 mois après le début de l'ictère clinique) :

Anisocytose avec anisocaryose peu marquée, quelques noyaux sont hyperchromatiques, paraissant pycnotiques ; quelques cellules sont binucléées ; le protoplasme contient parfois des granulations volumineuses. Le noyau présente parfois une volumineuse vacuole, mais, dans l'ensemble, les lésions cellulaires sont peu marquées. *Ce qui domine, c'est l'existence de travées fibreuses, assez larges, riches en éléments inflammatoires mononucléés.* De ces travées fibreuses dans lesquelles sont reconnaissables parfois de petits îlots de cellules hépatiques, partent des *expansions collagènes* intertrabéculaires et péricellulaires. L'hyperplasie kupfférienne est modérée, cependant, elle donne parfois lieu à la formation de petits nodules intralobulaires.

Malade revu en juin 1953 pour une péricardite tuberculeuse. Persistance de l'hépatomégalie + et de la splénomégalie +++.

Transféré dans un service spécialisé.

En résumé : Sujet vu pour bilan d'expertise médicale, après la guérison clinique apparente d'un ictère d'étiologie vraisemblablement virale survenu 2 mois auparavant. Découverte à l'examen d'une importante hépatosplénomégalie. Tests de flocculation très positifs.

Etat général apparemment bon. Une ponction biopsie pratiquée 5 mois après le début de l'ictère révèle une cirrhose jeune, inflammatoire d'allure très évolutive (1 mois et demi après la fin d'un traitement par Auréomycine).

OBSERVATION N° 6.

C... Louis, 21 ans. Entre le 18 juin 1952 à l'Hôpital militaire Des Genettes pour ictère.

Aucun antécédent pathologique notable. Séjour de 16 mois en Indochine d'où il est de retour depuis 1 mois. Pas de paludisme ni d'amibiase.

Apparition de l'ictère 15 jours avant l'entrée, précédé d'une période d'anorexie et de troubles digestifs. Perte de poids de 2 kg.

A l'entrée : ictère cutanéomuqueux d'intensité moyenne. Etat suburral des voies digestives supérieures. Hépanomégalie + + + ; splénomégalie +.

Examens complémentaires : Bilirubinémie directe : 73 mg. $\%$, indirecte : 15 mg. $\%$; galactosurie provoquée du type hépatite (3,55 g. dans le deuxième verre) ; tests de Hanger, Gros et Mac Lagan négatifs ; protides totaux : 86 g. $\%$. S/G : 1,2 ; Taux de prothrombine : 80 % ; hémogramme normal.

Evolution très banale de l'ictère : régression progressive de celui-ci.

SH : H, G, M.L. : négatifs à plusieurs reprises.

Une première P.B., pratiquée le 21 juin, 2 semaines après le début clinique de l'ictère, alors que celui-ci est à son maximum, révèle une cirrhose insulaire jeune, inflammatoire :

Le dessin trabéculaire est accentué par la dilatation des capillaires ; les cellules hépatiques présentent fréquemment une surcharge en pigment biliaire (lugol) et on remarque la présence de quelques thrombi dans les travées, mais surtout les espaces portes sont très augmentés de volume et riches en cellules inflammatoires mononucléées. Ils présentent également un feutrage fin de fibres collagènes (trichrome de Masson) délimitant d'assez nombreux néocanalicules biliaires et s'insinuant entre les travées.

Cet aspect paraît pouvoir être considéré comme celui d'une cirrhose insulaire d'installation récente.

2^e P.B. le 24-7-52 (soit 1 mois 1/2 après le début, Hépatomégalie + + +, pas de splénomégalie. Ictère guéri cliniquement. Tests de floculation négatifs.) :

L'aspect est comparable à celui du précédent examen : cirrhose inflammatoire évolutive, insulaire et à tendance annulaire. Le parenchyme est relativement conservé. Pas de stéatose.

Traitement d'auréomycine (1 g., 1, 50 g., 2 g., 2 g....) pendant 10 jours. Envoyé en convalescence. N'a pas été revu.

En résumé : constatation par ponction-biopsie, d'une cirrhose inflammatoire d'allure évolutive, insulaire et à tendance annulaire 15 jours après le début clinique d'un ictère dont l'étiologie virale paraît très vraisemblable. Persistance des lésions vérifiées 1 mois plus tard par une 2^e ponction-biopsie.

OBSERVATION N° 7.

Observation rapportée dans la thèse de J. Chastel (Obs. 100) [73].

P..., 21 ans. Séjour en Indochine de 2 ans. Rapatrié en juin 1951. Amibiase et paludisme non confirmés. Pas d'éthylisme.

Le 5-1-1951 : épisode diarrhéique de 24 heures, sans preuve de l'étiologie amibienne ; traité depuis le 11-1-51 à trois reprises pour hépatite amibienne par émétine et roquessine, sans bénéfice. En réalité, il s'agissait de poussées ictériques successives (une tous les mois ou mois et demi), d'une durée de 15 jours-3 semaines, débutant par des douleurs vagues de l'hypochondre droit, suivies, dans les 24 heures, de fièvre à 38° et d'ictère, avec selles décolorées, urines foncées, sans prurit. Entre les poussées : conjonctives subictériques. Amaigrissement de 13 kg. depuis mars 1950.

A l'entrée dans le service, le 28-6-1951 : ictère peu intense, mélanodermie. Hépatomégalie + + +. Rate : perçue à bout de doigts. Adénopathies inguinales du volume d'une noisette. Apyrexie. Tutages : bile A abondante, pas de bile B.

Radiographie de la vésicule sans préparation : pas de calculs visibles.

S. H. : H négatif ; M.L. : 11 ; G : 2.2.

Hémogramme : G.R. : 3.375.000, G.B. : 11.200, dont 75 % de polynucléaires. Examen parasitologique des selles négatif à plusieurs reprises.

1^{re} P.B. (12-7-1951) : pas de lésions du parenchyme à l'exception d'une surcharge en pigment biliaire de quelques cellules de la périphérie des lobules, pas de stéatose ni de lésions dégénératives. Très discrète sclérose des espaces portes, sans infiltrats inflammatoires.

Le 2-8-1951 : nouvelle poussée algo-fébrile (38°), suivie, dans les 24 heures, d'ictère rapidement intense. Selles décolorées. Pas de prurit.

Urines : urobiline et pigments biliaires en forte proportion, pas de sels biliaires. Bilirubinémie directe : 104 mg. ‰, indirecte : 10 mg. ‰. Cholestérolémie 1,70 ‰. S.H. : H ++, M.L. 3. Protides totaux : 81 g. ‰, S/G : 1,9. Phosphatases : 5,2 unités Bodansky, 17 céstéroïdes : 10 mg. en 24 heures. Résistance globulaire normale. Pas de troubles de la crase sanguine. Hémogramme : G.R. 3.300.000, G.B. 4.600 dont 52 polynucléaires

Devant la persistance de l'ictère, le 7-9-1951 : laparotomie exploratrice, cholécysto-gastrostomie (P^r Bertrand). Prélèvement d'un petit ganglion latérocholédocien de volume insuffisant pour provoquer une compression.

Examen histo-pathologique du ganglion : hyperplasie réticulaire, revêtant, par places, l'aspect de nodules épithéloïdes, parfois centrés par une cellule géante : pas de caseum. Inoculé au cobaye, ne le tuberculise pas en 2 mois et demi.

17-9-1951 : ictère en voie de régression. Apyrexie. Amélioration de l'état général. Hépatomégalie + + +. SH : M.L. 22, H +.

Deuxième P.B. (6-10-1951) : fibrose très importante, riche en fibroblastes, s'infiltrant entre les travées, délimitant de nombreux néocanalicules biliaires contenant parfois des thrombi biliaires.

Début novembre, nouvelle poussée ictérique semblable aux précédentes. Constataction d'un hippocratisme digital discret et apparition d'un petit ganglion axillaire gauche.

Résultats des examens de laboratoires comparables aux précédents, mais élimination prolongée du galactose du type cirrhotique et abaissement du cholestérol, surtout dans sa fraction estérifiée : Cholestérol total : 1,30 g., cholestérol estérifié : 0,63 g.

Troisième P.B. (2-11-1951) : aggravation de la sclérose. Présence d'infiltrats lymphocytaires peu importants.

22-11-1951 : traitement par cortisone : 2 g. en 17 jours.

Disparition des douleurs hépatiques, atténuation de l'ictère. Hépatomégalie persistante. Splénomégalie +. Pas d'incidents pendant la durée du traitement. Par contre, aussitôt après son arrêt : infarctus pulmonaires suppurés multiples (Bacille de Friedlander). Diabète stéroïdien grave. Accentuation de l'ictère.

Evolution rapidement fatale malgré les antibiotiques et l'insuline. Décès le 20-12-1951.

Nécropsie : Foie : 1500 g. Rate : 250 g. Adénopathies lombo-aortiques, rétropancréatiques, rétropyloriques, latérocholédociennes.

Examen histo-pathologique :

Foie : sclérose sous-capsulaire extrêmement importante, avec nombreux néocanalicules biliaires, abondamment infiltrée d'histiocytes, lymphocytes et plasmocytes. En profondeur : sclérose insulaire périportale avec volumineux infiltrats histiolympocytaires. Sclérose annulaire par places. Réticulose fibrillaire. Nombreux néocanalicules biliaires. Hyperplasie kupfférienne importante. Peu d'altérations du parenchyme, seulement une surcharge périlobulaire des cellules en pigments biliaires et quelques thrombi dans les capillicules (*Fig. n° 6*).

Rate : atrophie de la pulpe blanche contrastant avec une hyperplasie réticulaire considérable.

Ganglions : atrophie des follicules lymphoïdes, réticulose très importante formant parfois des nodules épithélioïdes.

Poumons : infarctus suppurés.

En résumé : Ictère à rechutes ou à éclipses sans obstruction des voies biliaires, ayant évolué vers une cirrhose sans stéatose, accompagnée de réticulose splénique et ganglionnaire. Exceptées la galactosurie tardivement perturbée et la rapidité de l'évolution, hâtée d'ailleurs par des accidents survenus après l'arrêt de la cortisone, cette observation entre dans le cadre de la maladie de Hanot, tel qu'il a été défini par Albot et Brouet [6, 7] au triple point de vue clinique, biologique et histologique.

V. — DISCUSSION DE NOS OBSERVATIONS

I. — PEUT-ON LES CONSIDÉRER COMME DES CIRRHOSSES VIRALES ?

A) *L'hépatite initiale est-elle d'étiologie virale ?* — Si l'on exige les critères que nous avons précédemment définis, nous ne pouvons affirmer en toute certitude leur étiologie virale, comme nous n'avons pu le faire pour la totalité des observations déjà publiées. Nous en avons exposé les raisons: les observations sont incomplètes parce que les auteurs n'ont que très rarement la possibilité d'observer les malades au tout début de l'affection. Il en fut de même pour 4 de nos malades: nos observations 1, 2, 5, et 7. Notre malade n° 1 avait présenté son ictère 2 ans auparavant et seuls nous autorisaient à envisager l'étiologie virale de l'hépatite: son caractère épidémique, son tableau et son évolution cliniques et le jeune âge du sujet. Ce sont là des critères de forte probabilité.

En faveur de l'étiologie virale de l'hépatite chez nos autres malades, nous relevons les critères suivants:

- *malade n° 2*, tableau et évolution cliniques dont une hépatosplénomégalie, dosages et épreuves biologiques.
- *malade n° 3*, tableau et évolution cliniques (précession de troubles digestifs, hépatomégalie) leucopénie avec lymphomonocytose.
- malade n° 4*, notion d'injections parentérales, 2 mois 1/2 avant le début de l'ictère (en faveur d'une hépatite à virus B); notion d'une endémie d'hépatite spontanée

(en faveur d'une hépatite à virus A). Tableau et évolution cliniques. Hépatosplénomégalie. Épreuves et dosages biologiques.

— *malade n° 5*, l'interrogatoire seul précisant un tableau clinique typique avec précession de troubles digestifs, splénomégalie.

— *malade n° 6*, tableau et évolution cliniques (précession de troubles digestifs, hépato-splénomégalie). Épreuves biologiques dont la galactosurie provoquée, sauf les tests de floculation de Mac Lagan et de Hanger qui demeurèrent constamment négatifs.

— *malade n° 7*, l'interrogatoire seul, précisant un début diphasique classique (période prodromique de troubles digestifs).

En somme, nous nous croyons autorisés à considérer comme très vraisemblablement virale l'hépatite ictérique qui marqua le début de l'affection de nos 7 malades.

B) Peut-on considérer les lésions de cirrhose constatées comme engendrées par l'hépatite ?

Pour 2 de nos malades (3 et 7) l'absence de cirrhose au moment de la poussée aiguë a pu être constatée et la cirrhose est apparue dans un temps suffisamment rapproché de l'hépatite pour que l'on ait toutes les raisons de penser qu'elle fut engendrée par elle.

Dans notre observation n° 1, l'intervalle entre l'ictère et la première constatation de la cirrhose fut de 2 ans. Il est impossible d'affirmer la relation de cause à effet entre l'hépatite épidémique initiale et la cirrhose. Il nous faudrait alors invoquer une rechute ou une récurrence anictérique d'hépatite, fait sur lequel certains auteurs insistent (Watson et Hoffbauer, Oliver-Pascual et ses collaborateurs), rechute qui se serait traduite chez notre malade par l'amaigrissement important qui nécessita son hospitalisation.

Pour tous nos malades, l'absence d'autre étologie cirrhogène actuellement connue, était réelle. Par ailleurs, le jeune âge de nos malades (21 à 24 ans), et l'absence de stéatose à

l'examen histologique du foie permettaient après l'interrogatoire, d'éliminer l'alcoolisme.

Dans nos autres cas (2, 4, 5, 6) la constatation de la cirrhose fut suffisamment rapprochée de l'hépatite sans que l'on puisse toutefois affirmer qu'elle ne préexistait pas à l'ictère. Et cependant, les caractères inflammatoires des lésions, bien que pouvant se rencontrer dans des cirrhoses d'autre étiologie et en particulier les cirrhoses alcooliques, ne sont pas sans analogie avec les lésions de la phase aiguë de l'hépatite infectieuse.

Ainsi la concordance de tous ces faits, nous donnent à penser que très vraisemblablement les lésions de cirrhose que nous avons constatées doivent être rattachées à l'hépatite aiguë, nous en avons la quasi-certitude pour nos cas 3 et 7 dans lesquels la cirrhose n'existait pas au moment de l'hépatite.

II. - QU'APPORTENT NOS OBSERVATIONS AU DÉBAT DE L'HYPOTHÈSE DE L'ÉVOLUTION CIRRHOGÈNE DE L'HÉPATITE INFECTIEUSE ?

Il semble qu'elles nous permettent d'insister sur les quelques points suivants :

A) Les lésions cirrhotiques peuvent se constituer très rapidement après le début de l'hépatite.

Nos observations 2, 3, 4 et 6 corroborent les constatations antérieures de Krarup et Roholm (136) et celles de Cazal (56, 107) selon lesquelles des lésions de sclérose assez importantes pour permettre de parler de cirrhose, peuvent se constituer très rapidement, dès les premiers stades de l'hépatite.

Dans nos observations 2, 3, 4 et 6 la première constatation des lésions cirrhotiques fut faite respectivement 1 mois 1/2, 2 mois 1/2, moins d'un mois et 15 jours après le début clinique de l'ictère.

B) La possibilité de régression des lésions de cirrhose inflammatoire.

Après l'observation de Giraud et Cazal (107), et celles de

Badon (17), nous apportons 4 nouvelles observations (nos observations 1, 2, 3 et 4) confirmant l'existence de « cirrhoses inflammatoires régressives ».

La régression, qui consiste essentiellement en la perte du caractère inflammatoire et en la diminution du tissu collagène, ne laissant persister que de très minimes lésions scléreuses cicatricielles, fut contemporaine d'un traitement par auréomycine dans nos cas 1, 2 et 3 mais s'effectua spontanément dans le cas 4.

Nous avons assisté à la régression de lésions vraiment très importantes: dans notre observation 1 où la cirrhose présentait un aspect annulaire, et dans notre observation 4 en particulier. (Figures 1 et 5).

On est surpris de la rapidité et de l'importance de la régression.

C) La discordance entre clinique et anatomie: l'importance des lésions mésenchymateuses et la pauvreté du tableau clinique.

Cliniquement, rien ne pouvait nous faire soupçonner l'importance des lésions mésenchymateuses dans nos cas 1, 2, 4, 5 et 6. La richesse en troubles fonctionnels divers de la convalescence, ainsi que la persistance d'une hépatomégalie ou d'une hépatosplénomégalie n'attire pas spécialement l'attention du clinicien, étant de constatation assez courante dans l'évolution clinique de l'hépatite ictérigène. Et cependant, nous croyons devoir insister sur le fait qu'une hépatomégalie était présente dans tous nos cas et une splénomégalie dans nos cas 2, 4, 5, 6, et 7, sans devoir cependant en tirer des conclusions diagnostiques, car il nous fut donné d'observer une hépatosplénomégalie persistant au décours d'un ictère infectieux, alors que l'histologie hépatique demeurerait normale.

Nous pensons devoir insister sur l'absence de corrélation entre le tableau clinique et l'anatomie pathologique. La pauvreté du tableau clinique de l'hépatite ou de ses suites a toujours, en ce qui concerne nos observations 1, 2, 3, 4, 5 et 6, contrasté avec l'importance des lésions constatées par ponction-biopsie. Pour illustrer ce fait, rappelons que notre

malade 5 jouissait, dans les suites de son hépatite, d'une santé apparemment excellente alors que les lésions de cirrhose étaient très importantes et que nous ne fûmes amenés à pratiquer une ponction-biopsie que devant la positivité des tests de floculation.

En ce qui concerne notre malade 7, nous avions l'impression très nette que les lésions anatomiques étaient très en avance sur la clinique.

E) Les défaillances des tests de floculation de Hanger et de Mac Lagan.

Nous avons exposé précédemment la valeur de ces 2 tests en tant que témoins, généralement très constants, de l'inflammation mésenchymateuse (et du tissu réticulo-endothélial en général). Nous pensons aujourd'hui avec MM. Bénazet, Sohier et Fontanges (26) que le test au rouge colloïdal possède une sensibilité plus grande que les tests de Hanger et de Mac Lagan. Or, peut-être, ce test, non pratiqué encore dans le Service du Professeur Sohier dans le clavier « sérologique hépatique » au moment où nous constatons la défaillance des tests de Hanger et de Mac Lagan, se serait-il montré le seul témoin de l'inflammation du mésenchyme?

Nous pouvons, d'autre part, nous demander si la positivité de ces tests mésenchymateux qui correspond à une hyperglobulinémie dont les infiltrats inflammatoires et l'hyperplasie kupfférienne ne sont que les témoins, ne traduit pas une immunisation en cours de constitution. Ainsi, leur négativité, regardée comme la traduction du défaut d'immunisation, pourrait peut-être expliquer la persistance de l'infection virale.

F) La morbidité tuberculeuse parmi nos malades.

Nous ne devons pas manquer d'être frappés, parmi notre petit nombre d'observations, par l'évolution chez 2 de nos malades (3 et 5) d'une lésion tuberculeuse.

Notre malade 3 présenta, dans les mois qui suivirent son affection hépatique, une tuberculose pulmonaire qui évolue encore actuellement pour son propre compte.

Notre malade 5 dont nous n'avons pu suivre l'évolution cirrhotique constatée 4 mois après l'ictère, présenta une péricardite tuberculeuse confirmée par la présence de bacilles de Koch dans le liquide péricardique ponctionné.

La morbidité tuberculeuse, bien connue pour être relativement élevée chez les cirrhotiques alcooliques, fit l'objet d'une récente étude de M. Girard (104). Notre nombre de malades beaucoup trop bas ne nous permet aucune comparaison avec l'étude de cet auteur, qui était fondée sur 154 cas de cirrhose éthylique. Malgré tout, le seul fait que nous trouvons 2 fois sur 7 malades une évolution tuberculeuse, nous autorise à croire en la fragilité de ces malades en face de l'infection tuberculeuse.

G) *L'étiologie virale possible de la maladie de Hanot.*

Notre observation n° 7 évolua selon la description même de Hanot. (*) Le début marqué par des troubles digestifs d'allure dysentérique, fut très souvent noté par Albot et Brouet. La mélanodermie notée chez notre malade est un signe important pour Giraud et Cazal (108). L'évolution clinique par poussées successives d'ictère douloureux et fébrile, ne disparaissant pas complètement entre les poussées évoque le syndrome de Hanot, en faveur duquel viennent s'ajouter les lésions histologiques.

D'ailleurs, les lésions histologiques de la maladie de Hanot ne sont que l'exagération des lésions de l'hépatite infectieuse. Ces deux affections ont, semble-t-il, le même substratum anatomique: infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées, réticulose fibrillaire dissociant, à partir des espaces portes, lobules et travées, hyperplasie kupfférienne. Dans ces conditions, il semble logique de penser que *des poussées successives d'hépatite infectieuse*, rechutes ou récidives, sur l'existence desquelles insistent Watson et Hoffbauer (239), Olivier-Pascual (179, 180), *conduisent à la maladie de Hanot*. Si Albot et Brouet (6,7) considèrent la maladie de Hanot comme une maladie du système réticulo-histiocytaire nous

(*) Cf. La description originale de V. Hanot, que nous rapportons dans le chapitre : Maladie de Hanot.

pouvons avancer que l'hépatite virale, avec sa splénomégalie, ses adénopathies profondes retrouvées très souvent par une palpation abdominale soignée, ne serait, elle-même, peut-être pas très loin d'une affection aiguë du même système.

H. — LES ANTIBIOTIQUES ET LA CORTISONE DANS LE TRAITEMENT DES CIRRHOSES « VIRALES ».

Nous avons envisagé précédemment le traitement des cirrhoses « post-ictériques » (cf. p. 42). En ce qui concerne nos observations:

- dans 3 de nos cas (1, 2 et 3), la régression des lésions apparaît comme due à un traitement par Auréomycine,
- dans le cas 4, elle est spontanée,
- dans le cas 5, les lésions, importantes, sont constatées après un traitement par Auréomycine.

Ainsi, il nous semble difficile de penser qu'il s'agit d'autre chose que d'une coïncidence.

Quant au traitement par la Cortisone, la seule expérience que nous en avons (obs. 7) nous incite à la plus grande prudence.

I) LES CARACTÈRES HISTOLOGIQUES COMMUNS A TOUS NOS CAS.

Les lésions cirrhotiques constatées au décours de l'hépatite infectieuse sont caractérisées dans toutes nos observations par leur extrême richesse cellulaire: les bandes de tissu conjonctif segmentant le parenchyme présentent une densité peu commune en cellules mononucléées: histiocytes, lymphocytes et plasmocytes. Ce sont là les caractères d'une lésion inflammatoire, évolutive; par contre le parenchyme est peu altéré: quelques cellules en voie de dégénérescence lors des premiers examens; surtout, et ceci est un argument de poids contre l'hypothèse d'une étiologie éthylique: absence de stéatose. Enfin, l'hyperplasie kupfférienne ajoutée, elle aussi, sa note infectieuse au tableau.

CONCLUSIONS

Le problème des rapports entre des lésions de type cirrhotique et les hépatites infectieuses et plus particulièrement virales est loin d'être résolu.

Aussi nous avons tenté de faire une étude critique de cette question d'après les faits publiés à ce jour et des malades que nous avons observés dans un service de contagieux.

Parmi les observations publiées, beaucoup prêtent à discussion parce qu'incomplètes ou insuffisamment suivies et en particulier ne présentant pas tous les critères que l'on est en droit d'exiger pour retenir l'étiologie virale de l'hépatite causale.

La confusion qui règne dans la terminologie d'une part, les discordances qui existent entre le tableau anatomo-clinique, les signes biologiques et l'histopathologie hépatique d'autre part, expliquent les difficultés que l'on rencontre lorsque l'on veut comparer entre elles les différentes observations. Nous avons essayé de rapprocher et de grouper entre elles les nombreuses formes décrites sous des noms divers.

En raison de l'absence de méthode biologique spécifique permettant d'affirmer l'intervention d'un virus dans l'affection causale, nous avons précisé les critères exigibles pour admettre de façon certaine l'étiologie virale.

Passant au crible de ces critères les observations publiées, nous n'en avons retenu qu'un petit nombre pour lesquelles le rôle cirrhogène du virus paraît évident.

Quelques observations personnelles pouvant rentrer dans ce groupe sont rapportées. Elles permettent d'attirer l'attention sur quelques caractères des cirrhoses dites « virales » :

- la rapidité de constitution du processus cirrhotique,
- la possibilité de régression rapide et étendue de ces lésions,
- la discordance possible entre les signes cliniques accompagnant l'hépatite ou la cirrhose et les lésions observées, de même que celle constatée entre les manifestations morbides, les résultats de l'examen histologique et les tests de floculation,
- l'étiologie virale possible de la maladie de Hanot,
- les caractères anatomo-pathologiques de ces cirrhoses lesquelles peuvent se présenter sous des types cliniques divers alors que les lésions histologiques sont souvent très comparables.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 28 novembre 1954

Vu : Le Doyen :

H. HERMANN.

Le Président de la Thèse

M. SOHIER

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université

Pour le Recteur et par délégation

Le Vice-Président du Conseil de l'Université

H. HERMANN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABIGNOLI. — L'ictère infectieux épidémique et les hépatites d'inoculation. *Marseille méd.* 1950, 1, 9-10.
2. ALBEAUX-FERNET. — Sur la nature infectieuse de l'hépatite épidémique. *Rev. Foie*, 1944, 3, 165.
3. ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses. Thèse Paris. 1931.
4. ALBOT (G.). — Sur la classification anatomo-clinique des hépatites et des cirrhoses. *Ann. Anat. path.* 1936, n° 7.
5. ALBOT (G.) et BOUVRAIN. — L'ictère grave prolongé cirrhogène. *Monde méd.*, 1937, 816.
6. ALBOT (G.) et BROUET (G.). — La maladie de Hanot, Etudes clinique, biologique et anatomo pathologique. Premier mémoire. *Rev. Foie*, 1942, 1, 19-52.
7. ALBOT (G.) et BROUET (G.). — La maladie de Hanot. Conception générale, place nosographique et pathogénie. Deuxième mémoire. *Rev. Foie*, 1942, 1, 81-104.
8. ALBOT (G.) et CORTEVILLE (M.). — La réaction de flocculation au rouge colloïdal-test, test de l'hépatite mésentérique et de la cirrhose. *Sem. Hôp. Paris*, 26-6-1952.
9. ALSTED. — Compte rendu 20^e Congrès de Méd. Int. des pays du Nord. *Gothenburg* 27-29, juin 1946, 357.
10. ALTSCHULE (M.D.), GILLIGAN (D.R.). — Chronic latent hepatitis following catarrhal jaundice. *New Engl. J. Med.*, 1944, 231, 315.
11. ANGERVALL (G.), SIGROTH, WELIN. — Lethal hepatitis in Gothenburg during the 25 year-period 1926-1950. *Acta med. Scand.*, 1954, 147, 411-416.
12. ANTONNY (R.). — Contribution à l'étude de la cirrhose xanthomateuse à propos d'un cas. Thèse Lyon 1954.

13. ARMAS, MONTERO et coll. — El síndrome post-hepatitis aguda. *Rev. méd. Chile*, 1950, 78, 180.
14. AUBERTIN (E.). — Les cirrhoses du foie. *Monogr. méd. Sci.* 1952, 24, 104.
15. AXENFELD, BRASS. — Klinische und biopsische Untersuchungen über den sogenannten Ikterus catarrhalis. *Frankfurt Z Path.*, 1942, 147-236.
16. AXENFELD, BRASS. — Ueber das postikterische Stadium rezidivierende chronische und anikterische Verlaufsformen der Hepatitis epidemica. *Frankfurt. Z. Path.* 1948, 59, 281.
17. BADON (A.). — Les cirrhoses post-ictériques. Etude clinique et anatomique. Thèse Lyon 1952.
18. BALTZ, STEELE, HARTMAN. — The gradual evolution of acute infectious (epidemic.) hepatitis into post hepatic cirrhosis. *Rev. Gastroent.* 1949, 13, 589.
19. BARKER, CAPPS, ALLEN. — Chronic hepatitis in the mediterranean theater. *J. Amer. med. Ass.*, 1945, 129, 653-659.
20. BARKER, CAPPS, ALLEN. — Acute infectious hepatitis in the mediterranean theater. *J. Amer. med. Ass.*, 1945, 128, 997.
21. BARON. — Aspiration for removal of biopsy material from the liver. *Arch. Intern. Med.*, 1939, 63, 276.
22. BENAZET (F.), SOHIER (R.), FONTANGES. — Considérations histopathologiques sur deux hépatites voisines : l'hépatite infectieuse et la mononucléose infectieuse. *Ann. Méd.*, 1953, 54, 457.
23. BENAZET (F.), SOHIER (R.), PLAUCHU, LOISY, CHASTEL. — Recherches histologiques sur l'étiologie et la pathogénie du « gros foie colonial ». *Rev. Intern. Hépat.*, 1953, 3.
24. BENAZET (F.), SOHIER (R.), FONTANGES. — Intérêt de la ponction-biopsie du foie pour le diagnostic des formes atypiques d'hépatite infectieuse et de mononucléose infectieuse. *Presse méd.* 1953, 74, 1.506-1.509.

25. BENAZET (F.), SOHIER (R.), FONTANGES. — Comparaison de la réaction au rouge colloïdal avec les autres tests de floculation dits « d'insuffisance hépatique ». *Rev. Lyonnaise Méd.*, 1954, 193-202.
26. BENAZET, SOHIER, FONTANGES. — La réaction au rouge colloïdal au cours des maladies hépatiques et à retentissement hépatique. *Rev. Lyonnaise Méd.*, 1954, 5, 183-192.
27. BÉNELLI, GEYER, CURRET. — Hépatite raréfiante subaiguë et évolution sclérogène ; ictère grave prolongé cirrhogène, cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. *J. Med. Bordeaux*, 1952, 223-230.
28. BENJAMIN, HOYT. — Disability following pos-vaccinal (yellow fever) hepatitis. *J. Amer. Med. Ass.*, 1945, 319.
29. BERGSTRAND. — Ueber die akute und chronische gelbe Leberatrophie. *Thieme, Leipzig*, 1930.
30. BICKEL, DUBOIS, DUCOMMUN. — Ictères d'inoculation. *Rev. méd. Suisse rom.*, 1947, 67, 619-627.
31. BICKEL. — Cirrhoses atrophiques du foie et mononucléose infectieuse. *Bull. Mem. Soc. Hôp.*, Paris, 1948, 26-27, 923.
32. BJORNBOE, JERSILD et coll. — Incidence of chronic hepatitis in women in Copenhagen, 1944-1945, *Lancet*, 1948, 1, 867.
33. BJORNBOE, RAASCHOU. — Pathology of subchronic atrophy of the liver. Comparaison with Laennec's cirrhosis. *Arch. Intern. Med.*, 1949, 84, 933.
34. BLOOMFIELD. — The natural history of chronic hepatitis (cirrhosis of the liver). *Amer. J. Med. Sci.*, 1938, 195, 429.
35. BOULET et MIROUZE. — In : *Les Assises de Médecine*. Mai 1954, p. 132.
36. BRONZINI. — *G. Clin. med.*, 1947, 28, 623.
37. CACHERA, BARBIER, ROUZAUD. — La forme œdémateuse de l'insuffisance cellulaire du foie. *Rev. Foie*, 1943, 2, 87.
38. CACHERA. — Problème de l'hépatite infectieuse et de l'ictère catarrhal. *J. Prat.* (Paris), 1947, 301-306 et 313-315.

39. CACHERA. — Compte-rendu de la 4^e conférence de la société Internat. de pathologie géographique. Liège, 15-18 juillet 1952, 449-461. *Les formes chroniques de l'hépatite infectieuse* (clinique).
40. CACHIN. — L'hépatite épidémique et ses séquelles. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25, 2948-2957.
41. CACHIN. — Les symptômes et l'évolution des ascites cirrhotiques. *Rev. Prat.* 1952, 2, 207-214.
42. CAPPS. — Newer aspects of virus hepatitis. *Cincinnati. J. med.* 1947, 28, 161.
43. CAPPS. — Clinical aspects of the sequelæ of acute hepatitis. *Rev. Gastroent.*, 1948, 11, 680.
44. CARAVATI. — Post hepatitis syndrome. *Sth. med. J.*, 1944, 37, 251.
45. CAROLI. — Sur les cirrhoses post-ictériques. *Bull. Ass. Et. Foie Nutr.*, 1946, 2, 168-184.
46. CAROLI. — Sur le traitement chirurgical des hépatites ictérogènes *Bull. Ass. Et. Foie Nutr.*, 1947.
47. CAROLI. — Diagnostic et pronostic des ictères par rétention. *J. med. franç.*, 1948, 31, n° 12.
48. CAROLI et CACHIN. — Les hépatites septiques lentes. *Paris méd.*, 1948, 38, 245.
49. CAROLI et coll. — A propos d'une épidémie d'hépatite d'ino-culation. *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1949, 38, 954-965.
50. CAROLI, PARAF. — A propos du traitement chirurgical des hépatites ictérogènes. *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1950, 39, 784-796.
51. CAROLI, PARAF. — Etudes sur les cirrhoses biliaires. *Sem. méd. Hôp.*, 1950, 26, 17.
52. CAROLI, PARAF, CHARBONNIER. — Considérations sur le syndrome biologique et le traitement de la cirrhose xanthomateuse. *Rev. Intern. hépat.*, 1953, 3, 129-151.
53. CATTAN, FRUMUSAN et COUSIN. — Maladie de Hanot et Pénicilline. *Sem. Hôp., Paris*, 1949, 40, 1713.
54. CATTAN. — La cirrhose Xanthomateuse et ses parentés morbides. *Presse méd.*, 1952, 62, 1319.

55. CATTAN, CARASSO et LIBESKIND. — Tentatives de traitement par la cortisone de cirrhoses post-ictériques. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 258.
56. CAZAL P. — A propos des cirrhoses par hépatite : precirrhose mélitococcique, cirrhose leishmanienne. *Rev. méd. chir. Mal. Foie*, 1944, 121-138.
57. CAZAL P. — Foie et système réticulo-histiocytaire. *Rev. Foie* 1944, 145.
58. CAZAL P. — Renseignements et matériel d'étude fournis par la ponction-biopsie du foie. *Rev. Foie*, 1948.
59. CHARROL E. et COTTET J. — Sur un cas d'ictère infectueux avec atrophie subchronique du foie. *Bull. Mem. Soc. méd. Hôp. Paris*, 20-5-1932.
60. CHABROL, COTTET et CACHIN. Les cirrhoses biliaires malignes. *Bull. Mem. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 1933, 679-684.
61. CHABROL, PARROT. — Ictère grave pseudo-lithiasique avec atrophie douloureuse du foie. *Bull. Mem. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 28 mars 1937.
62. CHABROL, SALLET, TRÉTEAU. — L'ictère épidémique à rechute. *Presse méd.* 1942, 35, 474.
63. CHABROL. — L'avenir hépatique de l'ictère infectieux. *Bull. Acad. Méd.*, 1943, 127, 492.
64. CHABROL. — Les virus ictérigènes de rencontre. *Presse méd.* 1946, 601 et *Bull. Acad. Méd.* 130, 212-213.
65. CHABROL. — L'ictère épidémique et ses séquelles. *Bull. Ass. Et. Foie Nutr.*, 1946, 2, 21.
66. CHABROL et FALLOT. — Les enseignements des récentes épidémies d'ictères infectieux. *Paris méd.*, 1947, p. 289.
67. CHABROL et FALLOT. — L'ictère épidémique peut-il engendrer la maladie de Hanot ? *Sem. Hôp. Paris*, 1948, 38, 1227.
68. CHABROL, FALLOT, LAPRESLE. — Les cirrhoses méta-ictériques. *Bull. Acad. Méd.*, 1948, 132, 379.
69. CHABROL, FALLOT, LAPRESLE. — La cirrhose de Laennec métaictérique avec hyperplasie parenchymateuse nodulaire du foie. *Presse méd.*, 1949, 2, 40-41.

70. CHABROL E. — Classification et traitement des cirrhoses du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, 43, 3.452-3.459.
71. CHABROL. — Les cirrhoses biliaires xanthomateuses ont-elles des liens avec les hépatites à virus ? *Rev. Prat.* 1954, 4, 1089.
72. CHARMOT, CAMAIN, GIUDICELLI. — Place de l'hépatite ictérogène dans l'étiologie des cirrhoses tropicales. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 847-858.
73. CHASTEL J. — Recherches histologiques sur l'étiologie du gros foie tropical. Thèse Lyon, 1952.
74. CHIRAY, ALBOT, BOSQUET. — Ictère catarrhal prolongé. *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1934, 905.
75. CHIRAY, ALBOT, MALINSKY. — Un nouveau cas de maladie de Hanot avec biopsie du foie. *Bull. Mem. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1953, 18, 907.
76. CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN. — L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie. *Bull. Mem. Soc. méd. Hôp.*, Paris, séance du 22-1-1937.
77. CHIRAY, FIESSINGER, ROUX. — Ponction-biopsie du foie. *Presse méd.* 1941, 785.
78. CLAISSE. — Hépatite épidémique avec atrophie du foie. (*Paris méd.* 1948, 1, 9-10.)
79. CREYX, LENG-LÉVY, DAVID-CHAUSSE, ACHILLE. — Trois cas d'ictères cirrhogènes. *J. Méd. Bordeaux*, 1953, 130, 482.
80. DAMODARAN. — *British med. J.*, 1948, 1, 1079.
81. DAMODARAN, HARTFALL. — *British med. J.*, 1944, 2, 587.
82. DAMODARAN. — Infective hepatitis and portal cirrhosis. *British med. J.*, 1949, 1032.
83. DELORT. — A propos de certaines formes de cirrhoses atrophiques subaiguës. Thèse Paris, 1938, n° 248.
84. DIBLE, MAC MICHEL, SHERLOCK. — Pathology of acute hepatitis. Aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy, and serum jaundice. *Lancet*, 1943, 2, 402.
85. DIETRICH. — Der sogenannte katarrhalische Ikterus und die Hepatitis epidemica. *Dtsch. med. wscr.*, 1942, 1, 5-10.

86. DUCCI, BARAHONA, BARZELATTO. — The clinical course of hepatitis. *Rev. Gastroent.*, 1951, 17, 45.
87. DUCCI et KATZ. — Cortisone, A.C.T.H. and antibiotics in fulminant hepatitis. *Rev. Gastroen.*, 21, 357. et *J. Amer. Med. Ass.*, 1952, 150, 1147.
88. DUPUY et ORCEL. — Sur la guérison d'une hépatite ictérogène aiguë. *Arch. Mal. Appar. dig.*, 1953, 42, 1133-1139.
89. EPPINGER. — Die Leberkrankheiten Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber. 1937, *Julius Springer, Wien*.
90. EVANS, SPRINZ et NELSON. — Adrenal hormone therapy in viral hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 1953, 38, 1115-1159, et *J. Amer. med. Ass.*, 1953, 153, 448.
91. FARGETTON. — Contribution à l'étude de l'hépatite épidémique. Thèse Lyon, 1947.
92. FEARNLEY. — Ascites following infective hepatitis ; case treated concentrated plasma. *Lancet*, 1947, 1, 137-139.
93. FIESSINGER. — La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. *Clinique et investigations*, 394-426, Masson, 1946.
94. FIESSINGER, OLIVIER, ALBOT. — Syndrome de Hanot et cirrhose biliaire. *Bull. Mem. Soc. med. Hôp. Paris*, 1929, 30.
95. FIESSINGER. — Les cirrhoses subaiguës. *Rev. Gén. Clin. Therap.*, oct. 1929.
96. FIESSINGER N., ALBOT G. — L'atrophie jaune subaiguë du foie. *Bull. Mem. Soc. med. Hôp. Paris*, 1930, n° 3.
97. FIESSINGER, THIEBAULT, ALBOT. — Rapports entre les troubles de la fonction galactopexique et les lésions histologiques des hépatites. *Ann. Méd.*, 1932, 31.
98. FIESSINGER, ALBOT, BROUET, MESSIMY. — La fin de l'évolution et l'autopsie d'un cas de maladie de Hanot suivie cinq années. *Ann. Anat. Path.*, 1935, n° 8.
99. FIESSINGER, BASTIN. — La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory ou ictère cirrhogène. *Rev. Foie*, 1944, 65.

100. FIESSINGER, CARLOTTI. — Les cirrhoses infantiles. *Rev. Foie*, 1944, 87.
101. FROELICH et TVERDY. — La pathogénie de la maladie de Hanot. *Arch. Mal. Appar. dig.* 1950, 39, 1255.
102. GARIPUY. — Etude critique des traitements curatifs de l'ictère infectieux épidémique. *Maroc méd.*, 1954, 330.
103. GARNIER et REILLY. — Les formes prolongées de la spirochètose ictéro-hémorragique. *Bull. Mem. Soc. med. Hôp.*, Paris, 1917. 711.
104. GIRARD M., FRAISSE. — La morbidité tuberculeuse au cours des cirrhoses hépatiques éthyliques. *J. Méd. Lyon.* 5-2-1954.
105. GIRARD, PLAUCHU, LOISY. — Les cirrhoses. Essai de classification. *J. Méd. Lyon*, 1953, 34, 71-94.
106. GIRARD et FARGETTON. — L'hépatite épidémique. *J. Méd.*, Lyon, 20-4-1948.
107. GIRAUD, CAZAL, BOYER, LATOUR, LÉVY. — La transformation cirrhogène d'une hépatite infectieuse suivie par ponction-biopsie du foie. *Bull. Mem. Soc. med. Hôp.*, Paris, 1949, 30-31, 1310-1313.
108. GIRAUD, CAZAL. — Considérations sur la maladie de Hanot. *Rev. Foie*, 1949, 1, 5.
109. GIRAUD, CAZAL. — La cirrhose xanthomateuse. *Rev. Foie*, 1949, 1.
110. GIRAUD, CAZAL. — Cirrhoses biliaires et maladie de Hanot. *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 2.407.
111. HANOT V. — Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie (cirrhose hypertrophique avec ictère chronique). Paris, Ballière, 1876.
112. HANOT V. — La cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Paris, 1892. Rueff. et Cie.
113. HERLITZ, SUNE NORLEN. — Fall von subakuter gelber Leberatrophie bei epidemischem Ikterus. *Acta Paediat. (Uppsala)*, 1927, 6, 87-100.
114. HERXHEIMER. — Ueber akute gelbe Leberatrophie. *Beit. path. Anath.*, 1923, 72, 56-91 et 349-417.

115. HIMSWORTH. — Lectures on the liver and its diseases :
Comprising the Lowel Lectures delivered at Boston
Mass. in march 1947, Cambridge. *Harvard University
Press.* (cité par Popper).
116. HOFFBAUER. — Needle biopsy of the liver. *J. Amer. med.
Ass.* 1947, 134, 666.
117. HOWARD, WATSON. — Antecedent jaundice in cirrhosis of
the liver. *Arch. Intern. Med.*, 1947, 80, 1.
118. IVERSEN, ROHOLM. — On aspiration biopsy of the liver
with remarks in its diagnostic signifiante. *Acta.
med. Scand.* 1939, 102, 1-16.
119. JONES, MINOT. — Infectious (catarrhal) jaundice. An at-
tempt to establish a clinical entity. *Boston med. surg.
J.*, 1923, 189, 531.
120. JOSSELIN de JONG R. (de.) — Leberzirrhose. *Compte-rendu
de la 1^{re} Conf. de Path. Géographique.* Genève, 8-10
octobre 1931, 62.
121. JUNET, ALPHONSE. — L'hépatite épidémique et ses séquel-
les. *Gastroenterologia*, 1946, 71, n° 1-2.
122. JUNET, ALPHONSE. — Valeur des épreuves fonctionnelles
du foie dans l'appréciation des séquelles de l'hépa-
tite épidémique. *Bull. Ass. Et. Foie Nutr.*, 1946, 99-
108.
123. JUSTIN-BESANÇON, LAMOTTE, BARILLON. — Essai de con-
frontations cliniques, biologiques et histologiques de
quelques maladies du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 1950,
26, 1141.
124. KALK. — Die chronischen Verlaufsformen der Hepatitis
epidemica in Beziehung zu ihren anatomischen
Grundlagen. *Dtsch. med. Wschr.*, 1947, 72, 308.
125. KALK. — Ueber die Prognose der Virus Hepatitis. *Dtsch.
med. Wschr.*, 1950, 75, 1317.
126. KARSNER. — Morphology and Pathogenesis of hepatic cir-
rhosis. *Am. J. Clin. Path.* 1943, 13, 569-606.
127. KELLER, GIGES, SMÉTANA. — Histopathologic study of acute
nonfatal hepatitis. *Milit. Surg.* 1951, 109, 425-434.
128. KELSALL, STEWART, WITTS. — Subacute and chronic hepa-
titis. *Lancet*, 1947, 253, 195.
129. KILGOUR. — Chronic hepatitis. *Canad. med. Ass. J.*, 1948,
58, 437.

130. KIMBALL S., CHAPPLE, SANES. — Jaundice in relation to cirrhosis of the liver. *J. Amer. med. Ass.*, 1947, 134, 662-666.
131. KING, PARSONS, PERRY, FREEMAN. — Non-suppurative hepatitis. Report of a case. *Lancet*, 1948, 1, 864.
132. KING, MOTTERAM, WEIDEN, WOOD. — Chronic non-suppurative hepatitis, some observations with special reference to diagnosis, management and prognosis. *Med. J. Aust.*, 1949, 2, 532.
133. KLATSKIN, RAPPAPORT. — Late residuals in presumably cured acute infectious hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 1947, 13-26.
134. KLEMPERER. — Chronic intrahepatic obliterating cholangitis. *J. Mt. Sinai Hosp. New-York*, 1937, 279-291.
135. KOSZALKA, LINDERT, SNODGRASS, LERNER. — Hepatitis and its sequelæ, including the development of portal cirrhosis. *Arch. Intern. Med.*, 1949, 84, 782.
136. KRARUP, ROHOLM. — The development of cirrhosis of the liver after acute hepatitis, elucidated by aspiration biopsy. *Acta med. Scand.*, 1941, 108, 306-331.
137. KUNKEL, LABBY, HOAGLAND. — Chronic liver disease following infectious hepatitis. I - Abnormal convalescence from initial attack. *Ann. Intern. Med.*, 1947, 27, 202.
138. KUNKEL, LABBY. — Chronic liver disease following infectious hepatitis. II - Cirrhosis of the liver. *Ann. Intern. Med.*, 1950, 32, 423.
139. KUTSCHERA. — Ueber die Beziehungen von subakuter gelber Leberatrophie zur granularen Zirrhose. *Wien. Klin. Wschr.*, 1923, n° 41.
140. LAIGNEL-LAVASTINE, GALLOT, MIMES LECOMTE et GAULTIER. — Etude anatomo-clinique d'un ictère grave prolonge cirrhogène. *Bull. Mem. Soc. Med. Hôp.*, Paris, 1937, p. 697.
141. LAMY. — Cirrhose hépatique consécutive à un ictère épidémique chez un nourrisson de 5 mois. *Arch. franç. Pédiat.*, 1950, 1, 60.
142. LEBON, FABREGOULE, EISENBETH. — Les cirrhoses non alcooliques du musulman nord-africain. *Presse méd.*, 1952, 60, 1528.

143. LEBON, GELIN. — La place de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement des hépatites prolongées et des cirrhoses. *Ann. Méd.*, 1954, 55, 421.
144. LEIBOWITZ. — Virus hepatitis. Implications of its chronic stage. *J. Insur. Med.*, 1950, 5, 10.
145. LEPEHNE. — Akute gelbe und subakute Leberatrophy. *Dtsch. med. Wschr.* 1921, 800.
146. LEPEHNE. — Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege Die subakute und subchronische Leberatrophy. *Münch. med. Wschr.* 1928, 2214.
147. LÉPINE P., SOHIER R. — Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. Masson, Edit., 1954.
148. LEREBoullet. — Les cirrhoses biliaires. Masson Edit. 1902.
149. LEVRAT, GARDE, FAVRE-GILLY. — Ictères infectieux prolongés cirrhogènes à séro-diagnostic dysentérique positif. *Lyon méd.* 1947, 868.
150. LICHTMAN. — Diseases of the liver, Gall Bladder and Bilé Ducts. *Lea and Febiger*. Philadelphia. 1942.
151. LOEPER (M.), LEMAIRE (A.), VARAY (A.). — Formes aiguës, subaiguës et chroniques de l'hépatite ictérigène maligne. *Progrès méd.*, 1937, 1, 593-594.
152. LOFFLER. — Quatorze cas de mort par hépatite épidémique. *Gastroenterologia* 1944, p. 258.
153. LUCKE. — Pathology of fatal epidemic hepatitis. *Amer. J. Path.* 1944, 20, 471.
154. LUCKE. — The structure of the liver after recovery from epidemic hepatitis. *Amer. J. Path.* 1944, 20, 595.
155. LUCKE, MALLORY (T.-B.). — The fulminant form of epidemic hepatitis. *Amer. J. Path.* 1946, 22, 867.
156. LUCKE. — Studies on epidemic hepatitis and its sequelæ. *Trans. Coll. Phys. Philadelphia* 1948, 16, 32.
157. MAC MAHON, TANNHAUSER. — *Ann. Intern. Méd.* 1949, 30, 121.
158. MALLORY (F.-B.). — Cirrhosis of the liver. Five different types of lesions from which it may arise. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 1911, 22, 69-75.

159. MALLORY (F.-B.). — Cirrhosis of the liver. *New Engl. J. Med.* 1932, 206, 1231-1239.
160. MALLORY (Tracy-B.) — Discussion of symposium on diseases of the liver. *J. Amer. Med. Ass.* 1947, 134, 678.
161. MALLORY (T.-B.). — The pathology of epidemic hepatitis. *J. Amer. med. Ass.* 1947, 134, 655-662.
162. MANCKE R., SIEDE W. — L'hépatite épidémique. *Münch med. Wschr.* 1942, 923.
163. MANSON. — Tropical diseases. Londres 1898.
164. MARCHAND. — Ueber Ausgang der akuten Leberatrophie in multiple Knotige Hyperplasie. *Beitr. path. Anat.* 1895, 17, 206
165. MARION. — Delayed convalescence following acute hepatitis, clinical and laboratory evaluation. *Rev. Gastroent.* 1947, 8, 717.
166. MARTIN (J.-F.), MALLET-GUY, FEROLDI, EICHOLZ. — Contribution à l'étude histo-pathologique des « ictères par hépatite ». Deuxième mémoire : Les ictères chroniques. *J. Med. Lyon*, 1952, n° 771, 149-185.
167. MARTIN (J.-F.) — Recherches expérimentales sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique. *Ann. Méd.* 1927, 21, 89-143.
168. MAURIAC (P.). — Définition et étiologie des cirrhoses. *J. Méd. Bordeaux* 1942, 569.
169. MAURIAC (P.). — Quelques réflexions sur l'étiologie des cirrhoses. *Maroc méd.* 1951, 1139.
170. MAY (E.), ALBOT (G.), DEBRAY (Ch.). — Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Hanot avec biopsie du foie. *Presse méd.* 1935, n° 28.
171. MONGES. — in : *Assises de Médecine*. Juillet 1954, 202-205.
172. MORETTI (G.-F.). — Les cirrhoses tropicales. *Rev. Intern. Hépat.* 1951, n° 2, 139-160.
173. MOSSE. — L'ictère grave. Thèse Paris 1879.
174. MÜLLER. — Hepatitis epedemica mit hoher Letalität im Kanton. Basel-Stadt im Jahre 1946. *Schw. med. Wschr.*, 1947, 77, 796.

175. NEEFE. — Chronic hepatitis in volunteers. *Tr. Conf. Liver Injury*, 1946, 5, 90.
176. OLIVIER-PASCUAL, SANZ-IBANEZ et coll. — Contribuciones etiológicas y clinicas al problema de las hepatitis agudas infecciosas. *Rev. Españ. Enferm. Ap. digest.*, 1946, 5, n° 5.
177. OLIVIER-PASCUAL, GALAN, OLIVIER (A.) — Exolución hacia la cirrosis hepática de la hepatoenteropatía propia de la mononucleosis infecciosa. *Prensa Méd. Argentina*, 1948, 35, n° 11, 429-434.
178. OLIVER-PASCUAL et coll. — Observaciones sobre algunas variedades y clinicas de hepatitis anictérica. *Rev. Españ. Enferm. Ap. digest.*, 1951, 10, n° 3.
179. OLIVIER-PASCUAL, SANZ-IBANEZ et coll. — Los ultravirus en la etiología de las enfermedades hepatoesplénicas y pancreáticas. *Prensa Méd. Argentina*, 1952, 39, n° 46, 2772-2789.
180. OLIVER-PASCUAL et coll. — Los ultravirus en diversas formas clinicas de la cirrosis hepática. *Rev. Españ. Enferm. Ap. Digest.*, 1952, 11, n° 4, 1.065-1.068.
181. OLIVER-PASCUAL et coll. — Las infecciones por ultravirus en la enfermedad postcolecistectomía. *Rev. Españ. Ap. digest.*, 1952, 11, n° 6.
182. OLIVER-PASCUAL. — Cirrosis hepáticas con hiperhemolisis de probable origen viral. *Folia Clin. Intern.*, 1954, 4, n° 3.
183. OLMER (J.), CASANOVA (P.). — La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. *Sem. Hop. Paris*, 1950, 993.
184. O.M.S. — Série de rapports techniques n° 62. *Comité d'Experts de l'Hépatite*. Premier rapport.
185. PALOUZIER. — Hépatites infectieuses évolutives à début bénin. Thèse Bordeaux 1951.
186. PATEK. — Hepatitis and cirrhosis of the liver. *Advanc. Intern. Méd.* 1950, 4, 329.
187. PAVIOT, LEVRAT, GUICHARD. — Sur un cas de cirrhose biliaire hyperthrophique (maladie de Hanot). *Lyon méd.* 1932, 149, 409-418.

188. PÉLLISSIER. — Scléro-hépatites dislocantes et cancer primitif du foie en Afrique Equatoriale. C. R. de la 4^e Conf. de la Soc. Intern. de Path. Geogr. Liège juill. 1952. in *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.* 1953, 16, 420-429.
189. PERKINS, BAGGENSTOSS, SNELL. — Viral hepatitis as a cause of atrophy and cirrhosis of the liver. *Proc. Mayo Clin.* 1950, 25, 287.
190. PERRENOT. — Les cirrhoses chez le musulman Nord-Africain. Thèse Alger 1951.
191. PIETRONI. — Contribution à l'étude anatomo-clinique et au traitement chirurgical de la maladie de Hanot. Thèse Paris 1933.
192. PLAUCHU, LOISY, GIRARD M. — Le diagnostic différentiel entre ictère « par hépatite » et ictère rétionnel par la ponction-biopsie du foie. *Lyon méd.* 1953, n° 3, 45-55.
193. POINSO, POURSIDES et coll. — Les adénopathies au cours des hépatites chroniques avec ictère. *Sem. Hop. Paris* 1950, n° 49.
194. POLACK. — Chronic hepatitis in young persons, with or without intermittent jaundice. *Acta med. Scand.* 1937, 93, 613.
195. POPPER (H.). — Liver disease morphologic considerations. *Amer. J. Med.* 1954, 16, 98-117.
196. POST, GELLIS, LINDENAUER. — Studies on the sequelæ of acute infectious hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 1950, 33, 1378.
197. POURSIDES, POINSO, MATHIEU. — Contributions à l'étude histologique de la maladie de Hanot. *Ann. Méd.* 1950, 51, n° 3.
198. PRATT, STENGEL. — Toxic cirrhosis resulting from acute liver atrophy. *Amer. J. med. Sci.* 1927, 173, 1.
199. RAPPAPORT, KLATSKIN. — Relapses and recurrences of infectious hepatitis. *Rev. Gastroent.* 1947, 14, 17.
200. RATNOFF, PATEK. — *Médecine* (Ballimore), 1942, 21, 207.

201. RAVAUULT, VIGNON, FRAISSE. — La forme cholostatique de l'hépatite ictérique subaiguë. *J. Méd. Lyon*, 1949, 277-282.
202. REICHE (F.). — Ueber akute Leberzirrhosen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1926, 151, 361-375.
203. RENNIE. — Infectious hepatitis with special reference to prognosis. *Amer. J. med. Sci.* 1945, 210, 18.
204. RICHARDSON, CASTELMAN. — Post-infectious hepatitis with cirrhosis. *New-Engl. J. Med.*, 1950, 242, 26.
205. RIMBAUD, SERRE, PASSONANT. — Hépatites chroniques et ictères « par rétention ». *Sem. Hop. Paris*, 1948, n° 1, 1.
206. RIVIÈRE, PENE, LOISEAU. — La biopsie du foie à l'aiguille (A propos de 160 cas). *J. Méd. Bordeaux*, 1952, n° 1, 5.
207. ROHMER. — Cirrhoses infectieuses. *Arch. franç. Pédiat.*, 1947, 4, 394-396.
208. ROHOLM, IVERSEN. — Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsie. *Acta path. microbiol. Scand.* 1939, 16, 427.
209. ROSENAK, MOSER, HOWEL. — Chronic and recurrent infectious hepatitis ; its relationship to cirrhosis of the liver. *J. Indiana med. Ass.* 1949, 42, 897.
210. ROSENTHAL, WHITE. — Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. *J. Amer. med. Ass.* 1925, 84, 1112.
211. RUMBALL, MARION, SANDERS. — Post hepatic cirrhosis treated with aureomycin. *Rev. Gastroent.* 1950, 14, 432.
212. SALADIN-VELEZ. — Contribution à l'étude des hépatites primitives, ictériques et cirrhogènes. Thèse Paris 1946.
213. SAVY, VACHON, BLONDET. — Ictère grave œdémateux cirrhogène. *Lyon méd.* 1-2-1948.
214. SCHAEFFER et coll. — Studies of the use of aureomycin in hepatic diseases : aureomycintherapy in acute viral hepatitis. *Amer. J. med. Sci. Philadelphia* 1950, 220.
215. SCHÜLER. — *Arch. Kinderheilk.* 1942, 126, 1.

216. SELANDER. — Epidemischer und sporadischer Ikterus. *Acta paediat.* 1939, 23. Suppl. 4, 1-251.
217. SENTILHES. — Considérations sur 33 cas de cirrhose du foie observés chez l'Africain à Dakar. Thèse Bordeaux 1952.
218. SEYFARTH. — Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie. *Dtsch. med. Wschr.* 1921.
219. SHELTON, JAMES. — Cirrhosis following infectious hepatitis. *Arch. Intern. Med.* 1948, 81, 666-689.
220. SHERLOCK, WALSH. — The post-hepatitis syndrome. *Lancet* 1946, 251, 482.
221. SHERLOCK. — Post-hepatitis cirrhosis. *Lancet* 1948, 254, 817.
222. SIEDE, MEDING. — Zur Ätiologie der hepatitis epidemica. *Klin. Wschr.* 1941, 23, 1065-1067.
223. SIEDE, LUZ. — Zur Ätiologie der Hepatitis epidemica. Weitere Untersuchungen zum Virusnachweis. *Klin. Wschr.* 1943, 22, 70-74.
224. SLAVESN, LOODEN. — Clinical studies on malignant hepatitis. *Acta med. Scand.* 1950, 137, 305-321.
225. SMETANA, KELLER, DUBIN. — Histologic criteria for the differential diagnosis of liver diseases in needle biopsies. *Rev. Gastroent.* 1953, 20, n° 4, 227-238.
226. SOHIER (R.), BENAZET (F.), MOREL, CHASTEL. — Cirrhose vraisemblablement consécutive à une hépatite à ultra-virus. Rétrocession des manifestations cliniques et des lésions histologiques après administration d'auréomycine et de terramycine. *Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris* 1952, 1169.
227. SPELLBERG. — Sequelæ of acute hepatitis. *Amer. Pract.* 1948, 2, 311.
228. STEIGMANN, POPPER. — Intra-hepatic obstructive jaundice. *Rev. Gastroent.* 1943, 645-654.
229. STRAUSS. — Ueber subakute Leberatrophie mit Aszitis und dessen Beziehung zur Leberzirrhosis. *Dtsch. med. Wschr.* 1921.

230. TRAISSAC. — Les cirrhoses infectieuses. *Rev. Intern. Hépat.* 1951, n° 2, 127.
231. UMBER. — Akute und Subakute Leberatrophie. *Klin. Wschr.* 1922.
232. VACHON, MARION, BLONDET. — Deux observations d'ictères infectieux prolongés avec séro-diagnostic positif aux bacilles dysentériques. *Lyon méd.* 1947, 872.
233. VACHON, BADON, DETRY. — Observations de cirrhoses post-ictériques. *Lyon méd.* 1953, 309.
234. VACHON, BADON, DETRY. — Les cirrhoses post-ictériques. *Rev. Lyonnaise Méd.* 1954, 217-226.
235. VACHON, GILLY, CHAPUIS. — Traitement par cortisone des hépatites aiguës ictérogènes. *Lyon méd.* 1954, n° 19, 393-399.
236. VOLWILER, ELLIOTT. — Late manifestations of epidemic infectious hepatitis. *Rev. Gastroent.* 1948, 10, 349.
237. WALLGREN. — Erfahrungen über epidemischem Ikterus (sog. Ikterus catarrhalis). *Acta paediat.* 1930, Suppl. 9, 1.
238. WATSON, HOFFBAUER, HOWARD. — The relation of infectious hepatitis of the liver with particular reference to the cholangiolitic type (Hanot's cirrhosis so called hyperthrophic biliary cirrhosis). *Trans. Ass. Amer. Phys.* 1946, 59, 166.
239. WATSON, HOFFBAUER. — The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver. *Ann. Intern. Med.* 1946, 25, n° 2, 195-227.
240. WEISBROD, SCHIFF et coll. — Needle biopsy of the liver. *Rev. Gastroent.* 1950, 14, 56-74.
241. WILSON, GOODPASTURE. — *Arch. Intern. Med.* 1927, 40, 377.
242. WYLLIE, EDMUNDS. — Sequelæ of infective hepatitis in children. *Lancet*, 1949, 257, 553.
243. ZIEVE et coll. — The incidence of residuals of viral hepatitis. *Rev. Gastroent.* 1953, 25, 495-531.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
I . — Historique	13
II . — Conception actuelle des cirrhoses consécutives à une hépatite virale	23
A. Les critères proposés	23
B. Revue des cas publiés	27
III. — Les différentes formes décrites	43
A. L'atrophie subaiguë du foie et la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory	43
B. La cirrhose de type Laennec post-ictérique . .	51
C. La maladie de Hanot	54
D. La cirrhose xanthomateuse	62
E. La cirrhose subaiguë hypertrophique	64
F. Cirrhose hypersplénomégaly méta-ictérique simulant une maladie de Banti	66
G. Les cirrhoses malignes : type scléro-hépatite dislocante de Cazal	67
H. Les cirrhoses post-ictériques régressives	68
I. Hépatite virale persistante	69
J. Hépatite virale chronique	69
K. Le post-hepatitis syndrome	70
IV. — Observations personnelles	73
V . — Discussion de nos observations	85
CONCLUSIONS	92
BIBLIOGRAPHIE	95

